SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-096595- -00000-0000

Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-163009- -00005-0000

Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 336

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **12 163009**

54. TITULO: **DERIVADO DE 1,3,4,8-TETRAHIDRO-2H-PIRIDO[1,2-a]PIRAZINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DEL VIH**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: **JAPAN TOBACCO INC.**

DOMICILIO: **2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, JAPON**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 06 MAYO 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-096595- -00000-0000

Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-163009- -00005-0000

Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 336

DIRECCION DE CONVERSION, DIVISIC

1. Identificación del Trámite

- [ ] **Conversión**
- [X] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Registro de Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

JAPAN TOBACCO INC.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución		Dirección del titular	Ciudad
JAPON		**2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku**	**Tokyo 105-8422**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico

[ ] Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO — Apellidos y Nombre
39.779.654 de Bogotá — Documento de Identificación
70.819 de C.S.J. — T.P. No.

Dirección del representante			Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09			**Bogotá**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co		**7 550158**	**7 560770**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente	Expediente 12 163009	Expediente
De:	No. de Divisional UNO (1)	De:
A:		A:

5. Comprobante de Pago No. 14-0044592 **Fecha** Abril 28 de 2014

6. Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa
- [X] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [X] Texto de la descripción, reivindicaciones, resumen y secuencias, en Español
- [X] CD ROM que contiene el listado de secuencias

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

06 MAYO 2014

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0044592

Bogotá D.C., Abril 28 de 2014 - 15:53:04

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406310811	28/04/2014	5.328.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-163009- -00005-0000
Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 336

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-096595- -00000-0000
Fecha: 2014-05-06 15:41:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 336

4

PODER

El (los) suscrito (s) JAPAN TOBACCO INC.

domiciliado (s) en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

Por Teruo DAITO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

of 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this June 7, 2004

in Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

5

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. JUN. 14. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 02041
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd No.100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Teruo DAITO signed the attached document in my very presence on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

大阪法務局所属　公証人役場

7

証明書

東京都港区虎ノ門二丁目２番１号を本店所在地とする日本国法人日本たばこ産業株式会社の代表取締役社長である私 本田勝彦 は、該法人を代表して知的財産権に係わる書類を署名作成する権限を有するものであることをここに宣言し、これをもって、２００４年３月３１日当時、該法人の医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄　氏が、代理人に指名され、該法人名義にて外国に提出する特許、実用新案登録の出願等手続に要する願書、委任状、譲渡書、授権書、申請書、請求書、その他を含む関係書類について該法人を代表して署名、押印、作成する権限を有していたものであることを証明する。

２００４年６月７日

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

CERTIFICATE

I, KATSUHIKO HONDA, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., a Japanese corporation located at 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPAN, hereby declare that I am authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation, and hereby certify that, as of March 31, 2004, Mr. TERUO DAITO was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Research Institute of the said corporation, was my proxy, and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation. Said documents include, but are not limited to, applications, powers of attorney, assignments, authorizations of agents, petitions and the like in connection with patent and utility model filed in foreign countries with the name of the said corporation.

Dated this 7 day of June , 2004,
JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. JUN. 14. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 02042
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

登簿番号平成１６年第１６８号

日本国法律に従い設立され、日本国東京都港区虎ノ門二丁目２番１号に所在する日本たばこ産業株式会社において、２００４年3月３１日当時、医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄氏が、該法人名義で知的財産関係書類について該法人を代表して署名押印、作成する権限を有していたこと及び同氏が２００４年３月３１日、本職の面前で別紙書類に署名したことを証明する。

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年６月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

大阪法務局所属　公証人役場

Registration Book No.168 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

1) Teruo Daito was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Reseearch Institute of JAPAN TOBACCO INC. ,a Japanese corporation of being legally constituted and in existance in accordance with the laws of Japan ,located at 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan ,as of March 31,2004 and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation.

2) said Teruo Daito signed the attaced document in my presence on 31st day of March,2004.

IN TESTIMONY WHEREOF,I have hereto subscribed my name and affixed my seal of office.

On the 8th day of June,2004
at the Office of Notary Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Katsuyuki Yamaguchi
Notary,attached to
Osaka Legal affairs Bureau,
15-18,1-chome,Akutagawacho,
Takatsuki-shi, Osaka,Japan.

12

総第 1558 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成16年 登簿 第 100 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

13

総第 1559 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登簿 第 168 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0616----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de poder otorgado por Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia hoy día 31 de marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

---

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI
3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]58 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

CERTIFICADO

Yo, KATSUHIKO HONDA, Presidente y Funcionario jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa situada en 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPON, declaro por medio del presente que estoy autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad, y por medio del presente certifico que, a Marzo 31 de 2004, el señor TERUO DAITO era el Director del Departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de dicha sociedad, era mi apoderado y estaba autorizad para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad. Dichos documentos incluyen, pero no se limitan a, solicitudes, poderes, cesiones, autorizaciones de agentes, peticiones y similar en relación con

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA - AGENTE OFICIAL
RES. 02755/97 01-11-97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

patentes y modelos de utilidad presentados en países extranjeros con el nombre de dicha sociedad.

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

1) Teruo Daito era el Director del departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa que están legalmente constituida y existe de acuerdo con las leyes del Japón, situada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 105-8422 Japón, a Marzo 31 de 2004, y estaba autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad.
2) Dicho Tereuo Daito firmó el documento adjunto en mi propia presencia el día 31 de Marzo de 2004.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito aquí mi nombre y he fijado mi sello de oficio.

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
RES. 0275 DE 01/04/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

De Osaka, 15-18, 1-chome, Akutagawacho

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1558

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02735/08 Y 01149/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

7. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

3

EXTERIORES

041035

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 JUN 24 A 11:23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

20

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: AAAA/MM/DD 2014 5 6	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-96595-	0	
2	12-163009-	5	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 20 ANEXA CD el cual contiene un total de (1) archivo anexo. en formato PDF, que fue procesado.

Yenny

DERIVADO DE 1,3,4,8–TETRAHIDRO–2H–PIRIDO[1,2–a]PIRAZINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DEL VIH

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de 1,3,4,8–tetrahidro–2H–pirido[1,2–a]pirazina útil como un agente anti–VIH, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un solvato del mismo. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable; un agente anti–VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH y similares, que comprende el derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo como un ingrediente activo; un agente anti–VIH que comprende una combinación del derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y uno o más tipos de otras sustancias activas anti–VIH; y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El VIH (virus de inmunodeficiencia humana (tipo 1)) que pertenece a los retrovirus es un virus causante del sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

El VIH se dirige a grupos de células CD4 positivas tales como célula T ayudante, macrófago y célula dendrítica y destruye estas células

inmunocompetentes para provocar la inmunodeficiencia.

En consecuencia, un medicamento que erradica el VIH en un organismo vivo o suprime su crecimiento es efectivo para la profilaxis o el tratamiento de sida.

El VIH posee un gen de ARN bimolecular en una concha que se recubre con una proteína de envoltura. El ARN codifica varias enzimas (proteasa, transcriptasa inversa, integrasa) características del virus, y similares. La transcriptasa inversa traducida y la integrasa están presentes en la concha y la proteasa está presente dentro y fuera de la concha.

El VIH entra en contacto e invade una célula huésped, causa el descubrimiento y libera un complejo de ARN e integrasa, y similares en el citoplasma. Del ARN, el ADN se transcribe por transcriptasa inversa y se produce un ADN bicatenario de longitud completa. El ADN se mueve al núcleo de la célula huésped y es incorporado por la integrasa en el ADN de la célula huésped. El ADN incorporado es convertido en un ARNm por polimerasa de la célula huésped, de cuyo ARNm se sintetizan diversas proteínas necesarias para formar un virus por la proteasa del VIH, y similares y finalmente se forma una partícula de virus, que luego se somete a budding y su liberación.

Se considera que estas enzimas específicas de virus son esenciales para el crecimiento del VIH. Estas enzimas requieren atención como el blanco del desarrollo de agentes antivirales y ya se han desarrollado diversos agentes anti–VIH.

Por ejemplo, ya están en el mercado zidovudina, didanosina, lamivudina, y similares como inhibidores de la transcriptasa inversa e

indinavir, nelfinavir, y similares como inhibidores de la proteasa.

Además, también se emplea una terapia de combinación de múltiples fármacos usando estos medicamentos en combinación (también mencionada como HAART, por sus siglas en inglés (terapia antiretroviral muy activa)). Por ejemplo, se emplea una terapia de combinación de 3 agentes usando dos agentes de los inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina y lamivudina o tenofovir y emtricitabina) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no ácido nucleico (efavirenz) o un inhibidor de la proteasa (lopinavir, fosamprenavir o atazanavir) en combinación con ritonavir, y similares en la práctica clínica y esta terapia de combinación de múltiples fármacos se está convirtiendo en la corriente principal del tratamiento del sida.

Sin embargo, se sabe que algunos de estos medicamentos causan efectos colaterales tales como disfunción hepática, trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, vértigo), y similares. Además, la adquisición de resistencia a un medicamento causa un problema. Aún peor, ya se conoce la emergencia de un VIH que muestra una resistencia a múltiples fármacos en una terapia de combinación de múltiples fármacos.

Bajo estas circunstancias, se ha deseado un desarrollo ulterior de un nuevo medicamento, en particular el desarrollo de un agente anti–VIH en base a un nuevo mecanismo, en donde se espera el desarrollo de un agente anti–VIH que tiene una actividad inhibidora de la integrasa, debido a que una característica de la integrasa de retrovirus es una enzima esencial para el crecimiento de VIH.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problemas por resolver por la invención

De los hallazgos obtenidos a partir de estudios farmacológicos y resultados clínicos hasta la fecha, un agente anti–VIH es efectivo para la prevención o el tratamiento de sida y en particular un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la integrasa puede ser un agente anti–VIH efectivo.

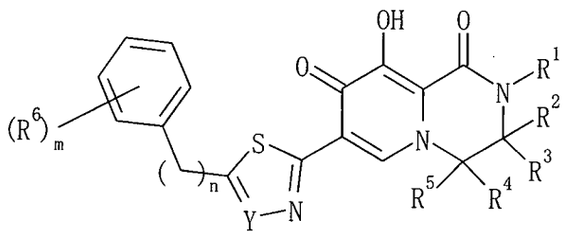
Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto proveer un compuesto con actividad anti–VIH, en particular un compuesto con una actividad inhibidora de la integrasa.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron estudios intensivos en un intento de hallar un compuesto con una acción anti–VIH, en particular un compuesto con una acción inhibidora de la integrasa y completaron la presente invención.

Más específicamente, la presente invención provee lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (a veces abreviado como "el compuesto de la presente invención" en la presente memoria descriptiva):



[I]

en donde

R^1 es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(2) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

(3) un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

R^2, R^3, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) $-CO-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente

contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(4) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo A, o

(5) un grupo ciano,

o

R^2 y R^3, o R^4 y R^5 forman opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos,

i) cicloalcano de C_{3-8}, o

ii) un heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

en donde R^2, R^3, R^4 y R^5 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo,

R^6 es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con los 1 a 5 átomos de halógeno, iguales o diferentes,

(2) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(3) un átomo de halógeno o

(4) un grupo cicloalquilo de C_{3-8},

Y es

(1) CH, o

(2) un átomo de nitrógeno,

m es un número entero de 1 a 5 y cuando m es un número entero de 2 a 5, entonces cada R^6 puede ser igual o diferente, y

n es un número entero de 1 a 3,

grupo A:

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^{A1} y R^{A2} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(d) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6},

(e) un grupo ciano,

(f) $-NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6},

(iii) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}, o

(iv) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, o

R^{A3} y R^{A4} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(g) un grupo carboxilo,

(h) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, e

(i) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6};

grupo B:

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}

(d) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(e) un grupo oxo.

[2] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[3] El compuesto del punto [2] antes mencionado, en donde R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[4] El compuesto del punto [2] antes mencionado, en donde R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[5] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde R^1 es un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[6] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[7] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato

del mismo.

[8] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde R^6 es un átomo de halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

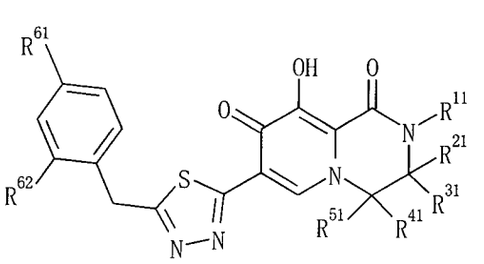
[9] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde Y es CH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[10] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde Y es un átomo de nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[11] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde m es 1 ó 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[12] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde n es 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[13] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la siguiente fórmula [I–1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



[I-1]

en donde

R^{11} es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6}, o

(2) un grupo cicloalquilo de C_{3-8},

R^{21}, R^{31}, R^{41} y R^{51} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B, o

(3) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A,

en donde R^{21}, R^{31}, R^{41} y R^{51} no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo,

R^{61} es un átomo de halógeno y

R^{62} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[14] El compuesto del punto [13] antes mencionado, en donde R^{21} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A y

R^{31}, R^{41} y R^{51} son cada uno un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[15] El compuesto del punto [13] antes mencionado, en donde

R^{21} es un grupo alquilo de C_{1-6} y

R^{31}, R^{41} y R^{51} son cada uno un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[16] El compuesto del punto [13] antes mencionado, en donde R^{41} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A, y

R^{21}, R^{31} y R^{51} son cada uno un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[17] El compuesto del punto [13] antes mencionado, en donde

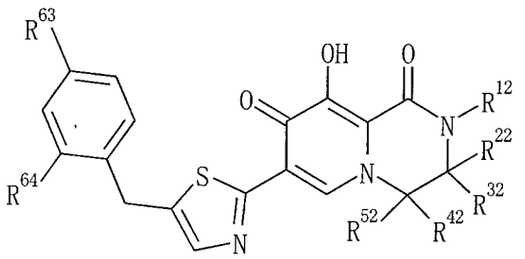
R^{21} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A,

R^{41} es un grupo alquilo de C_{1-6} y

R^{31} y R^{51} son cada uno un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[18] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la siguiente fórmula [I–2], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



[I-2]

en donde

R^{12} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6},

R^{22}, R^{32}, R^{42} y R^{52} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B, o

(3) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5

sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A,

en donde R^{22}, R^{32}, R^{42} y R^{52} no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo,

R^{63} es un átomo de halógeno y

R^{64} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[19] El compuesto del punto [18] antes mencionado, en donde R^{42} es $-CO-NR^aR^b$

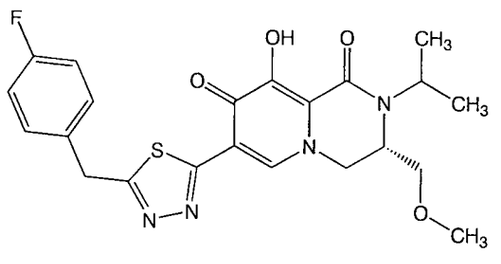
en donde R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B,

R^{52} es un grupo alquilo de C_{1-6} y

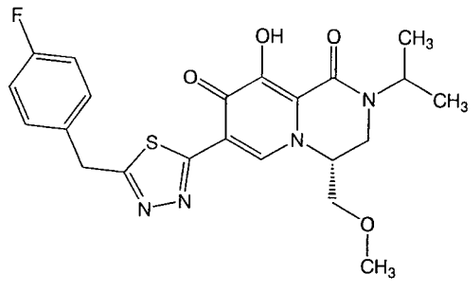
R^{22} y R^{32} es un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

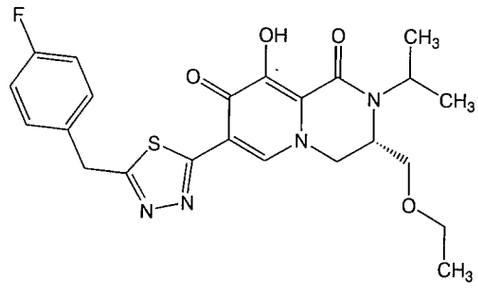
[20] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



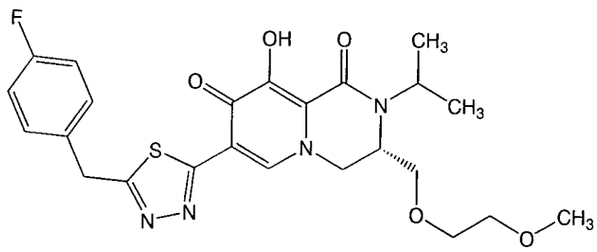
[21] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



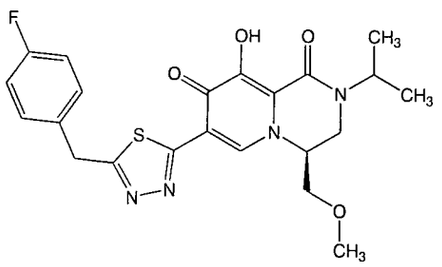
[22] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



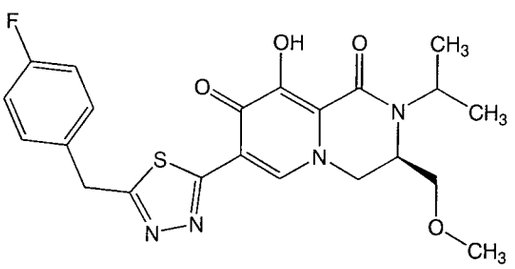
[23] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



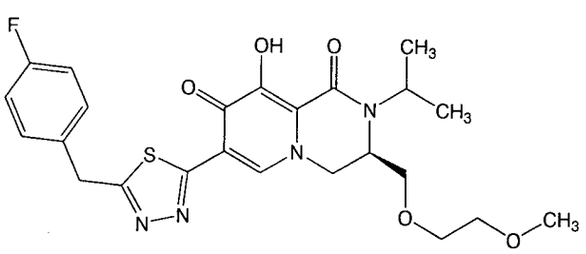
[24] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



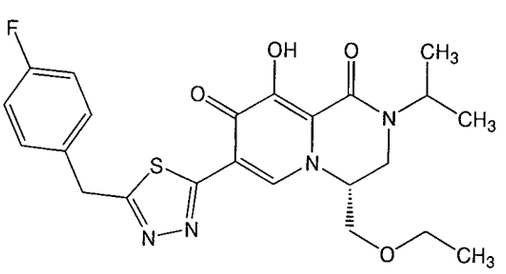
[25] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



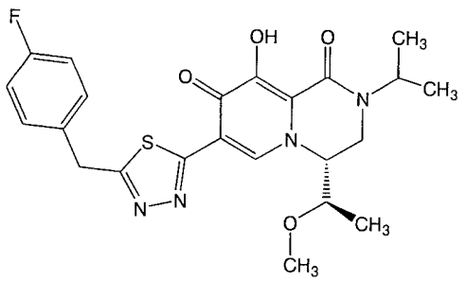
[26] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



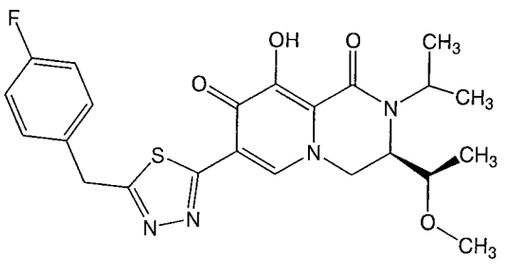
[27] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



[28] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



[29] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está representado por la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:



[30] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

[31] Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como un ingrediente activo.

[32] Un inhibidor de la integrasa del VIH que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como un

ingrediente activo.

[33] Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en combinación con uno o varios otros tipos de sustancias activas anti–VIH.

[34] Uso del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para la producción de un agente anti–VIH.

[35] Uso del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para la producción de un inhibidor de la integrasa del VIH.

[36] Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a dicho mamífero.

[37] El método del punto [36] antes mencionado, que también comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más otros tipos de sustancias activas anti–VIH al mamífero.

[38] Un método para inhibir la integrasa del VIH en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a dicho mamífero.

[39] Una composición anti–VIH que comprende el compuesto de

cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

[40] Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa del VIH, que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [1] a [29] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

[41] Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica del punto [30] antes mencionado y un material escrito asociado con la misma, que establece que la composición farmacéutica se puede o se debe usar para tratar el VIH.

[42] Un kit que comprende la composición farmacéutica del punto [30] antes mencionado y un material escrito asociado con la misma, que establece que la composición farmacéutica se puede o se debe usar para tratar el VIH.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención puede ser medicamentos efectivos para la profilaxis o el tratamiento de infecciones por VIH o SIDA, como agentes anti–VIH, que tienen una actividad inhibidora de la integrasa del VIH. Además, mediante un uso combinado con otros agentes anti–VIH tales como inhibidor de la proteasa, inhibidor de la transcriptasa inversa, y similares, pueden ser agentes anti–VIH más efectivos. Adicionalmente, al tener una alta actividad inhibidora específica de la integrasa, pueden ser medicamentos seguros para el cuerpo humano con una menor cantidad de

efectos colaterales.

Descripción de modalidades

Las definiciones de los respectivos sustituyentes y respectivas porciones usados en la presente especificación son las siguientes.

El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo de C_{1-6}" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec–butilo, un grupo ter–butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 1,1–dimetilpropilo, un grupo 1,2–dimetilpropilo, un grupo 2,2–dimetilpropilo, un grupo 1–etilpropilo, un grupo hexilo, y similares.

El "grupo alcoxi de C_{1-6}" es un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo butoxi, un grupo isobutiloxi, un grupo ter–butiloxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, y similares.

El "grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}" es aquel en donde la porción alcoxi es el "grupo alcoxi de C_{1-6}" definido con anterioridad y la porción de alquilo es el "grupo alquilo de C_{1-6}" definido con anterioridad. Se prefiere un grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6}, en donde la porción de

alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y la porción de alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6} incluyen un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo metoxipentilo, un grupo metoxihexilo, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, un grupo etoxipropilo, un grupo etoxibutilo, un grupo etoxipentilo, un grupo etoxihexilo, un grupo propoximetilo, un grupo propoxietilo, un grupo propoxipropilo, un grupo propoxibutilo, un grupo propoxipentilo, un grupo propoxihexilo, un grupo butoximetilo, un grupo butoxietilo, un grupo butoxipropilo, un grupo butoxibutilo, un grupo butoxipentilo, un grupo butoxihexilo, un grupo pentiloximetilo, un grupo pentiloxietilo, un grupo pentiloxipropilo, un grupo pentiloxibutilo, un grupo pentiloxipentilo, un grupo pentiloxihexilo, un grupo hexiloximetilo, un grupo hexiloxietilo, un grupo hexiloxipropilo, un grupo hexiloxibutilo, un grupo hexiloxipentilo, un grupo hexiloxihexilo, y similares.

El "grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6}" es aquel en donde la porción de alcoxi de C_{1-6} es el "grupo alcoxi de C_{1-6}" definido con anterioridad, con preferencia un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen un grupo metoximetoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo metoxipropoxi, un grupo metoxibutoxi, un grupo metoxipentiloxi, un grupo metoxihexiloxi, un grupo etoximetoxi, un grupo etoxietoxi, un grupo etoxipropoxi, un grupo etoxibutoxi, un grupo etoxipentiloxi, un grupo etoxihexiloxi, un grupo propoximetoxi, un grupo propoxietoxi, un grupo propoxipropoxi, un grupo propoxibutoxi, un

grupo propoxipentiloxi, un grupo propoxihexiloxi, un grupo butoximetoxi, un grupo butoxietoxi, un grupo butoxipropoxi, un grupo butoxibutoxi, un grupo butoxipentiloxi, un grupo butoxihexiloxi, un grupo pentiloximetoxi, un grupo pentiloxietoxi, un grupo pentiloxipropoxi, un grupo pentiloxibutoxi, un grupo pentiloxipentiloxi, un grupo pentiloxihexiloxi, un grupo hexiloximetoxi, un grupo hexiloxietoxi, un grupo hexiloxipropoxi, un grupo hexiloxibutoxi, un grupo hexiloxipentiloxi, un grupo hexiloxihexiloxi, y similares.

El "grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}" es un grupo alquilcarbonilo, en donde la porción de alquilo de C_{1-6} es el "grupo alquilo de C_{1-6}" definido con anterioridad, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo sec–butilcarbonilo, un grupo ter–butilcarbonilo, un grupo pentilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo, un grupo 1,1–dimetilpropilcarbonilo, un grupo hexilcarbonilo, y similares.

El "grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}" es un grupo alquilsulfonilo, en donde la porción de alquilo de C_{1-6} es el "grupo alquilo de C_{1-6}" definido con anterioridad, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec–butilsulfonilo, un grupo ter–butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo 1,1–dimetilpropilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, y similares.

El "grupo cicloalquilo de C_{3-8}" es un grupo cicloalquilo saturado que tiene 3 a 8 átomos de carbono, con preferencia 3 a 5 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, y similares.

El "cicloalcano de C_{3-8}" es cicloalcano saturado que tiene 3 a 8 átomos de carbono, con preferencia 3 a 5 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, y similares.

El "heteroanillo" significa un heteroanillo monocíclico saturado o insaturado (incluyendo parcialmente insaturado y completamente insaturado) que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un anillo fusionado de los heteroanillos, o un anillo fusionado de un anillo de carbono seleccionado de benceno, ciclopentano y ciclohexano, y el heteroanillo.

Los ejemplos del "heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado incluyen un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Sus ejemplos específicos incluyen azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, 1,3–dioxolano, 1,3–oxatiorano, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina,

tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, dioxano, morfolina, tiomorfolina, y similares.

Los ejemplos del "heteroanillo monocíclico insaturado (incluyendo parcialmente insaturado y completamente insaturado) que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado incluyen un heteroarilo monocíclico insaturado (incluyendo parcialmente insaturado y completamente insaturado) de 4 a 7 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Sus ejemplos específicos incluyen pirrolina, furano, tiofeno, imidazol, imidazolina, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,4–triazol, 1,2,3–triazol, tetrazol, 1,3,4–oxadiazol, 1,2,4–oxadiazol, 1,3,4–tiadiazol, 1,2,4–tiadiazol, furazano, piridina, pirimidina, 3,4–dihidropirimidina, piridazina, pirazina, 1,3,5–triazina, pirazolina, oxazolina, isooxazolina, tiazolina, isotiazolina, pirano, y similares.

Los ejemplos del "anillo fusionado de los heteroanillos, o anillo fusionado de un anillo de carbono seleccionados de benceno, ciclopentano y ciclohexano y el heteroanillo" antes mencionado incluyen indol, isoindol, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzofurano, isobenzofurano, indolizina, quinolina, isoquinolina, 1,2–dihidroquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina, ftalazina, quinolizidina, purina, pteridina, indolina, isoindolina, 5,6,7,8–tetrahidroquinolina, 1,2,3,4–tetrahidroquinolina, 1,3–benzodioxolano, 3,4–metilendioxipiridina, 4,5–etilendioxipirimidina, cromeno, cromano, isocromano, 1,2,4–benzotriazina, y similares.

El "heteroanillo monocíclico saturado" formado por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos significa un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y sus ejemplos incluyen un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, de 4 a 6 miembros) que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y similares. Los ejemplos específicos del heteroanillo monocíclico saturado incluyen aquellos ejemplificados como el "heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de un átomo de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado, que contienen, además de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

El heteroanillo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B.

El "heteroanillo monocíclico saturado" formado por R^2 y R^3 o R^4 y R^5, junto con el átomo de carbono unido a ellos significa un heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y sus ejemplos incluyen un heteroanillo monocíclico

saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos específicos del heteroanillo monocíclico saturado incluyen aquellos similares a los heteroanillos monocíclicos saturados ejemplificados como el "heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado.

El "heteroanillo monocíclico saturado" formado por R^{A1} y R^{A2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos significa un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y sus ejemplos incluyen un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 3 (por ejemplo, 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos específicos del heteroanillo monocíclico saturado incluyen aquellos ejemplificados como el "heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado, que opcionalmente contienen, además de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

El heteroanillo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B.

El "heteroanillo" formado por R^{A3} y R^{A4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos significa un heteroanillo que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y sus ejemplos incluyen un heteroanillo monocíclico de 4 a 6 miembros (por ejemplo, de 5 miembros), un heteroanillo cíclico fusionado de 8 a 10 miembros (por ejemplo, de 9 miembros), y similares, que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos del heteroanillo incluyen aquellos ejemplificados como el "heteroanillo" antes mencionado, que opcionalmente contienen, además de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

El heteroanillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo.

El "grupo heterocíclico monocíclico saturado" para R^1 implica un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y sus ejemplos incluyen un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 (por ejemplo, 1) heteroátomos seleccionados de

un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico monocíclico saturado incluyen grupos derivados de aquellos ejemplificados como el "heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" antes mencionado, que opcionalmente contienen, además de un átomo de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Sus ejemplos incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrofurilo (por ejemplo, 3–tetrahidrofurilo), un grupo tetrahidrotienilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo 1,3–dioxolanilo, un grupo 1,3–oxatioranilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo dioxanilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, y similares.

El "grupo A" incluye los siguientes sustituyentes (a) a (i).

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

R^{A1} y R^{A2} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de

nitrógeno, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(d) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6},

(e) un grupo ciano,

(f) $-NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6},

(iii) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}, o

(iv) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, o

R^{A3} y R^{A4} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(g) un grupo carboxilo,

(h) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} y

(i) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}.

El "grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo A" es aquel en donde el "grupo alquilo de C_{1-6}" definido con anterioridad está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes

iguales o diferentes seleccionados de "grupo A" definido con anterioridad e incluye un grupo alquilo de C_{1-6} no sustituido.

El "grupo B" incluye los siguientes sustituyentes (a) a (e).

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6},

(d) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(e) un grupo oxo.

El "grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B" es aquel en donde el "grupo alquilo de C_{1-6}" definido con anterioridad está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del "grupo B" definido con anterioridad e incluye un grupo alquilo de C_{1-6} no sustituido.

El "heteroanillo monocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de grupo B" para R^a y R^b o R^{A1} y R^{A2} implica que el "heteroanillo monocíclico saturado" definido con anterioridad que está formado por R^a y R^b o R^{A1} y R^{A2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del "grupo B" definido con anterioridad e incluye un heteroanillo monocíclico saturado no sustituido.

En la fórmula [I] antes mencionada, los grupos preferidos se describen a continuación.

R^1 es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(2) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, o

(3) un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

La modalidad preferible de R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6}.

Una modalidad de mayor preferencia de R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6}.

Una modalidad diferente de mayor preferencia de R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con un grupo cicloalquilo de C_{3-8}.

Una modalidad diferente de preferencia de R^1 es un grupo cicloalquilo de C_{3-8}.

Otras modalidades preferibles diferentes de R^1 son

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo de C_{3-8} iguales o diferentes

(2) un grupo cicloalquilo de C_{3-8},

(3) un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 (por ejemplo,

1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares.

De ellos, se prefieren un grupo metilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo etilo, un grupo 1–ciclopropiletilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec–butilo, un grupo ter–butilo, un grupo 1,2–dimetilpropilo, un grupo 2,2–dimetilpropilo, un grupo 1–etilpropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo tetrahidrofurilo (por ejemplo, 3–tetrahidrofurilo), y similares.

R^2, R^3, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado o

(iii) un grupo de cicloalquilo C_{3-8} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(4) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado o

(5) un grupo ciano.

En una modalidad preferida de R^2, R^3, R^4 y R^5, uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado.

En otra modalidad preferida de R^2, R^3, R^4 y R^5, uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

Otras modalidades preferidas de R^2, R^3, R^4 y R^5 se muestran abajo, respectivamente.

Como R^2, se prefieren

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno y

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, de 4 a 6 miembros) que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(4) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6},

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(d) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6},

(e) un grupo ciano,

(f) $-NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6},

(iii) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} o

(iv) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} y

(g) un grupo carboxilo, y

(5) un grupo ciano.

Como R^2, se prefieren más

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo metilo,

(ii') un grupo etilo,

(ii") un grupo isopropilo o

(ii"') un grupo ter–butilo o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado seleccionados de azetidina, pirrolidina y morfolina,

(4) un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (por ejemplo, 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno, o

(ii) un grupo metilo,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo metoxi,

(c') un grupo etoxi,

(c'') un grupo isopropoxi,

(d) un grupo metoxietoxi,

(e) un grupo ciano,

(f)–$NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un metilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo ter–butilcarbonilo, un grupo 1,1–dimetilpropilcarbonilo o un grupo metilsulfonilo y

(g) un grupo carboxilo, y

(5) un grupo ciano.

Como R^3, se prefieren

(1) un átomo de hidrógeno, y

(2) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi de C_{1-6}.

Como R^3, se prefieren más un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo metoximetilo.

Como R^4, se prefieren

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) –CO–NR^aR^b

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de un grupo alcoxi de C_{1-6} y un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que es un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros (por ejemplo, de 4 a 6 miembros) que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de (a) un grupo hidroxilo, (b) un grupo alcoxi de C_{1-6}, (c) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alquilo de C_{1-6} y (d) un grupo oxo,

(4) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) sustituyentes iguales o diferentes

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es seleccionados de

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) grupos alcoxi de C_{1-6} iguales o diferentes o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

R^{A1} y R^{A2} forman opcionalmente, junto con el átomo de

nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que es un heteroanillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 3 (por ejemplo, 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi de C_{1-6},

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(d) un grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6},

(e) un grupo ciano,

(f) $-NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6},

(iii) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}, o

(iv) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, o

R^{A3} y R^{A4} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo que es un heteroanillo monocíclico de 4 a 7 miembros (por ejemplo, de 6 miembros) o un heteroanillo cíclico fusionado de 8 a 10 miembros (por ejemplo, de 9 miembros) que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(g) un grupo carboxilo,

(h) un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, y

(i) un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}, y

(5) un grupo ciano.

Como R^4, se prefieren más

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo carboxilo,

(3) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo isobutilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente igual o diferente seleccionado de un grupo metoxi y un grupo ciclopropilo o

(iii) un grupo ciclopropilo o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado seleccionados de azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo y un grupo oxo,

(4) un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo ter–butilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de

(a) $-CO-NR^{A1}R^{A2}$

en donde R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un

grupo isobutilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi o

(iii) un grupo ciclopropilo o

R^{A1} y R^{A2} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado seleccionados de azetidina, piperidina y morfolina y opcionalmente sustituido con un grupo metoxi,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo metoxi,

(c') un grupo etoxi,

(c") un grupo propoxi,

(c"') un grupo isopropoxi,

(c"") un grupo butoxi,

(d) un grupo metoxietoxi,

(d') un grupo etoxietoxi,

(d") un grupo metoxipropoxi,

(d"') un grupo metoxiisopropoxi,

(d"") un grupo isopropoxietoxi,

(e) un grupo ciano,

(f) $-NR^{A3}R^{A4}$

en donde R^{A3} y R^{A4} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo metilsulfonilo o un gurpo ter–butilsulfonilo o

R^{A3} y R^{A4} forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pirazol, triazol (por ejemplo, 1,2,4–triazol),

tetrazol, oxazolidina o isoindolina, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo,

(g) un grupo carboxilo,

(h) un grupo metilsulfonilo y

(i) un grupo metilcarbonilo y

(5) un grupo ciano.

Como R^5, se prefieren un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi de C_{1-6} y un grupo alcoxi de C_{1-6}–alcoxi de C_{1-6}.

Como R^5, se prefieren más un átomo de hidrógeno y un grupo metilo o un grupo etilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo metoxi y un grupo metoxietoxi.

R^2 y R^3 o R^4 y R^5 forman opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, i) cicloalcano de C_{3-8} o ii) un heteroanillo monocíclico saturado que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Como el anillo formado por R^2 y R^3 o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono unido a ellos, se prefieren

i) cicloalcano de C_{3-8} y

ii) un heteroanillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, de 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 3, con preferencia 1) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Como el anillo formado por R^2 y R^3 o R^4 y R^5 junto con el átomo

de carbono unido a ellos, se prefieren más ciclopropano y tetrahidropirano.

Aquí, R^2, R^3, R^4 y R^5 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

R^6 es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3) átomos de halógeno iguales o diferentes,

(2) un grupo alcoxi de C_{1-6},

(3) un átomo de halógeno o

(4) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}.

Como R^6, se prefiere un átomo de halógeno.

Otras modalidades preferidas de R^6 son un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo ciclopropilo.

Y es

(1) CH, o

(2) un átomo de nitrógeno.

Como Y, se prefiere CH.

Otra modalidad preferida de Y es un átomo de nitrógeno.

m es un número entero de 1 a 5 y cuando m es un número entero de 2 a 5, el R^6 antes mencionado puede ser igual o diferente.

Como m, se prefiere 1 a 3.

Como m, se prefiere más 1 ó 2.

n es un número entero de 1 a 3.

Como n, se prefiere 1.

En la fórmula antes mencionada [I–1], los grupos preferibles son

como se describen a continuación.

R^{11} es

(1) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6} o

(2) un grupo cicloalquilo de C_{3-8}.

Como R^{11}, se prefieren aquellos ejemplificados como las modalidades preferibles de R^1 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{11}.

R^{21}, R^{31}, R^{41} y R^{51} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado y

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado o

(3) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

Como R^{21}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Otra modalidad preferida de R^{21} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado. Se prefiere más un grupo alquilo de C_{1-6}.

Los ejemplos de otra modalidad preferida de R^{21} incluyen aquellos ejemplificados como las modalidades preferibles de R^2 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{21}.

Como R^{31}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos de otra modalidad preferida de R^{31} incluyen aquellos ejemplificados como las modalidades preferidas de R^3 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{31}.

Como R^{41}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Otra modalidad preferida de R^{41} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado. Se prefiere más un grupo alquilo de C_{1-6}.

Los ejemplos de otra modalidad preferida más de R^{41} incluyen aquellos ejemplificados como las modalidades preferidas de R^4 en la fórmula (I) antes mencionada, aquellos contenidos dentro del alcance de R^{41}.

Como R^{51}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Otras modalidades preferidas de R^{51} son aquellas

ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^5 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{51}.

Aquí, R^{21}, R^{31}, R^{41} y R^{51} no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

R^{61} es un átomo de halógeno.

Como R^{61}, se prefieren un átomo de flúor y un átomo de cloro.

R^{62} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

Como R^{62}, se prefieren un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de bromo.

En la fórmula antes mencionada [I–2], los grupos preferibles son como se describen a continuación.

R^{12} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y

(ii) un grupo alcoxi de C_{1-6}.

Como R^{12}, se prefieren aquellas ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^1 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{12}.

R^{22}, R^{32}, R^{42} y R^{52} son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes

mencionado o

(iii) un grupo cicloalquilo de C_{3-8} o

R^a y R^b forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado o

(3) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

Como R^{22}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Otras modalidades preferidas de R^{22} son aquellas ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^2 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{22}.

Como R^{32}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Otras modalidades preferidas de R^{32} son aquellas ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^3 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{32}.

Como R^{42}, se prefiere $-CO-NR^aR^b$

en donde R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroanillo monocíclico saturado que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes

iguales o diferentes seleccionados del grupo B antes mencionado.

Otras modalidades preferidas de R^{42} son aquellas ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^4 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{42}.

Como R^{52}, se prefiere un grupo alquilo de C_{1-6}.

Otras modalidades preferidas de R^{52} son aquellas ejemplificadas como las modalidades preferidas de R^5 en la fórmula (I) antes mencionada, que están dentro del alcance de R^{52}.

Aquí, R^{22}, R^{32}, R^{42} y R^{52} no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

R^{63} es un átomo de halógeno.

Como R^{63}, se prefiere un átomo de flúor.

R^{64} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

Como R^{64}, se prefieren un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

Como el compuesto de la presente invención, se prefieren los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] antes mencionadas y los compuestos descritos en los siguientes ejemplos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los "compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] antes mencionadas" (de aquí en adelante también mencionado como el compuesto de la presente invención) puede ser cualquier sal mientras que forme una sal atóxica con el compuesto de la presente invención. Sus ejemplos incluyen una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un

aminoácido, y similares.

Los ejemplos del sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, y similares.

Los ejemplos del sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico, y similares.

Los ejemplos de la sal con una base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, y similares.

Los ejemplos del sal con una base orgánica incluyen sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'–dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinchonina, meglumina, y similares.

Los ejemplos de la sal con un aminoácido incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

Cada sal se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido de acuerdo con un método conocido per se.

En la presente invención, como la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1]

y la fórmula [I–2], se prefieren sales con ácido clorhídrico (por ejemplo, 1–clorhidrato, 2–clorhidrato), sales con ácido bromhídrico (por ejemplo, 1–bromhidrato, 2– bromhidrato) y sal de sodio.

El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuya molécula de un solvente se coordina y también comprende hidratos (también mencionado como compuesto que contiene agua). El solvato es con preferencia un solvato farmacéuticamente aceptable, tales como un 1–hidrato, un 1/2–hidrato, un 2–hidrato, un 1–hidrato de sal de sodio, un 1–metanolato, un 1–etanolato, un 1–acetonitrilato, un 2/3–etanolato de 2–clorhidrato del compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2], y similares.

Un solvato de un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede obtener de acuerdo con un método conocido per se.

Además, puede haber diversos isómeros de los compuestos representados por las fórmulas [I], [I–1] y [I–2] antes mencionadas. Por ejemplo, cuando la forma E y la forma Z están presentes como isómeros geométricos y cuando un átomo de carbono asimétrico está presente, los enantiómeros y diastereómeros están presentes como estereoisómeros basados en ellos. Además, cuando esta presente una quiralidad, están presentes los estereoisómeros en base a ellos. De ser necesario, pueden estar presentes tautómeros. Conforme a ello, todos de tales isómeros y sus mezclas están comprendidos en el alcance de la presente invención. Como el compuesto de la presente invención, es preferible un isómero aislado y

purificado de diversos isómeros, subproductos, metabolitos o profármacos y es más preferible uno que tiene una pureza no inferior al 90% y más preferible aún uno que tiene una pureza no inferior al 95%.

Además, los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] pueden ser cristalinos o amorfos.

Además, un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] puede estar rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S etc.).

Como los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, se prefieren compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, que están sustancialmente purificados. Se prefieren más compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, que se han purificado hasta una pureza no menor del 80%.

En la presente invención, un profármaco de un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] también puede ser un medicamento útil.

Un "profármaco" es un derivado del compuesto de la presente invención, que tiene un grupo química o metabólicamente descomponible y que se restaura en el compuesto original para mostrar su eficacia inherente después de ser administrado en el organismo, por ejemplo, por hidrólisis, solvólisis o descomposición en condiciones fisiológicas. Incluye un complejo y

una sal, no incluyendo un enlace covalente.

El profármaco se utiliza, por ejemplo, para mejorar la absorción por administración oral o direccionamiento de un sitio blanco.

Los ejemplos del sitio por modificar incluyen grupos funcionales altamente reactivos en el compuesto de la presente invención, tales como grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo amino, y similares.

Los ejemplos del grupo modificador del hidroxilo incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloílo, grupo palmitoílo, grupo benzoílo, grupo 4–metilbenzoílo, grupo dimetilcarbamoílo, grupo dimetilaminometilcarbonilo, grupo sulfo, grupo alanilo, grupo fumarilo, y similares. Además, también se puede usar una sal de sodio del grupo 3–carboxibenzoílo, grupo 2–carboxietilcarbonilo, y similares.

Los ejemplos del grupo modificador del carboxilo incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo ter–butilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo carboximetilo, grupo dimetilaminometilo, grupo 1–(acetiloxi)etilo, grupo 1–(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1–(isopropiloxicarboniloxi)etilo, grupo 1–(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, grupo (5–metil–2–oxo–1,3–dioxol–4–il)metilo, grupo bencilo, grupo fenilo, grupo o–tolilo, grupo morfolinoetilo, grupo N,N–dietilcarbamoilmetilo, grupo ftalidilo, y similares.

Los ejemplos del grupo modificador de amino incluyen grupo hexilcarbamoílo, grupo 3–metiltio–1–(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1–sulfo–1–(3–etoxi–4–hidroxifenil)metilo, grupo (5–metil–2–oxo–1,3–dioxol–4–il)metilo, y similares.

Los ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen

preparaciones orales tales como comprimido, cápsula, gránulo, polvo, tableta, jarabe, emulsión, suspensión, y similares y los agentes parenterales tales como preparación externa, supositorio, inyección, gota oftálmica, agente transnasal, preparación pulmonar, y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención (por ejemplo, una composición anti–VIH, una composición farmacéutica para la inhibición de la integrasa del VIH, etc.) se produce mezclando de manera apropiada una cantidad adecuada de un compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] o la fórmula [I–2] de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo con al menos un tipo de portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas. El contenido del compuesto representado por la fórmula [I], la fórmula [I–1] o la fórmula [I–2] de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo en la composición farmacéutica varía según la forma de dosificación, la dosis, y otros, y similares. Es, por ejemplo, del 0.1 al 100% en peso de toda la composición.

Los ejemplos del "portador farmacéuticamente aceptable" incluyen diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación tales como excipiente, disgregante, aglutinante, fluidificante, lubricante y similares para formas de dosificación sólidas, y solvente, agente de solubilización, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tampón, agente suavizante, y similares para preparaciones líquidas. De ser necesario, se usan aditivos tales como conservante, antioxidante, colorante, agente endulzante, y similares.

Los ejemplos del "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D–

manitol, D–solbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcida, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábiga, y similares.

Los ejemplos del "disgregante" incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, y similares.

Los ejemplos del "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábiga, y similares.

Los ejemplos del "fluidificante" incluyen ácido silícico anhidro liviano, estearato de magnesio, y similares.

Los ejemplos del "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, y similares.

Los ejemplos del "solvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

Los ejemplos del "agente solubilizante" incluyen propilenglicol, D–manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol, y similares.

Los ejemplos del "agente isotónico" incluyen glucosa, D–sorbitol, cloruro de sodio, D–manitol, y similares.

Los ejemplos del "agente tampón" incluyen hidrógeno–fosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

Los ejemplos del "agente suavizante" incluyen alcohol bencílico, y similares.

Los ejemplos del "conservante" incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico, y similares.

Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico, y similares.

Los ejemplos del "colorante" incluyen colorantes comestibles (por ejemplo, Food Color Red No. 2 ó 3, Food Color Yellow 4 ó 5 etc.), β–caroteno, y similares.

Los ejemplos del "agente endulzante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartame, y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar no solamente a seres humanos, sino también a mamíferos distintos de seres humanos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejillo de Indias, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, caballo, oveja, mono, etc.) por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.). Como la dosis varía según el sujeto de administración, la enfermedad, el síntoma, la forma de dosificación, la vía de administración, y similares, por ejemplo, la dosis para administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) está en general dentro del alcance de aproximadamente 1 mg a 1 g por día, en base al compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. La cantidad se puede administrar en

una a varias porciones.

Los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] antes mencionadas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos inhiben la integrasa del VIH y se pueden usar como un ingrediente activo de un agente terapéutico o un agente preventivo para infección por VIH.

"Inhibir la integrasa del VIH" significa inhibir específicamente la función como integrasa del VIH para eliminar o atenuar su actividad. Por ejemplo, significa inhibir específicamente la función de la integrasa del VIH en las condiciones del Ejemplo experimental 1 mencionado más abajo. Como la "inhibición de la integrasa del VIH", se prefiere la "inhibición de la integrasa del VIH humana". Como el "inhibidor de la integrasa del VIH", se prefiere un "inhibidor de la integrasa del VIH humana".

Los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos se pueden usar en combinación (de aquí en adelante también mencionado como uso combinado) con otros medicamentos individuales o múltiples (de aquí en adelante también mencionado como un fármaco concomitante) por medio de un método convencional empleado generalmente en el campo de los medicamentos.

La frecuencia de administración de los compuestos representados por la fórmula [I], la fórmula [I–1] y la fórmula [I–2] antes mencionadas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos y un fármaco concomitante no está limitada y se pueden administrar como un agente combinado a un sujeto de administración

o los dos se pueden administrar simultáneamente o en ciertos intervalos de tiempo. Además, se pueden usar como un medicamento en forma de un kit con la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis usada clínicamente y se puede determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la enfermedad, el síntoma, la forma de dosificación, la vía de administración, el tiempo de administración, la combinación, y similares. La forma de administración del fármaco concomitante no está limitada en particular, y el compuesto de la presente invención o una sal del mismo o un solvato del mismo y el fármaco concomitante solamente necesitan combinarse.

Un agente anti–VIH se requiere en general para sostener su efecto durante un período prolongado, de modo que pueda ser efectivo no sólo para la supresión temporal del crecimiento viral, sino también para prohibir el recrecimiento viral. Esto significa que es necesaria una administración prolongada y que una dosis única alta puede ser con frecuencia inevitable para mantener el efecto durante un período prolongado en la noche. Esta administración de dosis prolongada y elevada aumenta el riesgo de efectos colaterales.

En vista de ello, una de las modalidades preferidas del compuesto de la presente invención es aquel compuesto que permite una alta absorción por administración oral y aquel compuesto que es capaz de mantener una concentración en sangre del compuesto administrado durante un largo período.

Además de lo mencionado anteriormente, las modalidades

preferidas del compuesto de la presente invención son un compuesto que tiene una actividad farmacológica fina (por ejemplo, un compuesto que tiene una fuerte actividad inhibidora de la integrasa del VIH, un compuesto que tiene alta actividad anti–VIH), un compuesto que tiene una biodisponibilidad fina (por ejemplo, un compuesto que tiene alta permeabilidad de membrana celular, un compuesto estable a la enzima metabólica, un compuesto con baja capacidad de unión con la proteína, y similares), un compuesto con actividad anti–VIH contra VIH que tiene mutación G140S/Q148H, y similares.

De los compuestos de la presente invención, se prefiere un compuesto que tiene alta actividad farmacológica (en concreto, la IC_{50} de actividad inhibidora de la integrasa del VIH es inferior a 0.1 μM, con preferencia inferior a 0.01 μM) y se prefiere más una alta absorción oral, cuya concentración en sangre se mantiene durante un tiempo prolongado después de la administración.

Usando el compuesto antes mencionado, se espera que la dosis y/o la frecuencia de administración del compuesto de la presente invención a seres humanos se reduzcan. La frecuencia de administración preferida no es mayor a dos veces por día, con mayor preferencia, no más de una vez por día (por ejemplo, una vez por día, una vez cada dos días, etc.).

El compuesto de la presente invención se puede usar para mejorar la viremia debida a VIH y/o mantener su condición mejorada, profilaxis y tratamiento de infecciones virales, en particular, una infección por VIH y/o mantener su condición mejorada.

Como un índice de "tratamiento", "mejora" o "efecto", se puede usar una reducción del nivel viral o del nivel de ARN de VIH en el organismo,

en particular en sangre.

La "profilaxis de la infección por VIH" incluye la administración de un medicamento a una persona con sospecha o posibilidad de una infección por VIH (infección debida a transfusión, infección de madre a hijo), y similares.

Por "profilaxis del SIDA" se entiende, por ejemplo, la administración de un medicamento a un individuo cuya prueba dio VIH positivo pero que aún no ha desarrollado el estado patológico del SIDA; la administración de un medicamento a un individuo que muestra un estado patológico mejorado del SIDA después del tratamiento pero que porta VIH aún por erradicar y del que se teme una recaída por SIDA; la administración de un medicamento antes de la infección con VIH sin temor de posible infección; y similares.

Los ejemplos de "otros agentes anti–VIH" y "otras sustancias activas anti–VIH" para usar para una terapia de combinación de múltiples fármacos incluyen un anticuerpo anti–VIH u otro anticuerpo, una vacuna VIH u otra vacuna, inmunoestimulantes tales como interferón, agonista de interferón, y similares, una ribozima contra VIH, un fármaco antisentido del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de unión entre un receptor (CD4, CXCR4, CCR5, y similares) de una célula huésped reconocida por virus y el virus (antagonista de CCR5, y similares), un inhibidor de ADN polimerasa o un inhibidor de la síntesis de ADN, un medicamento que actúa sobre VIHp24, un inhibidor de la fusión de VIH, un agonista o antagonista de IL–2, un antagonista de TNF–α, un inhibidor de α–

glucosidasa, un inhibidor de la purina nucleósido fosforilasa, un agonista o inhibidor de la apoptosis, un inhibidor de la colinesterasa, un inmunomodulador, y similares.

Los ejemplos específicos del inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH incluyen Retrovir(R) (zidovudina), Epivir(R) (lamivudina), Zerit(R) (sanilvudina), Videx(R) (didanosina), Hivid(R) (zalcitabine), Ziagen(R) (sulfato de abacavir), Viramune(R) (nevirapina), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (mesilato de delavirdina), Combivir(R) (zidovudina + lamivudina), Trizivir(R) (sulfato de abacavir + lamivudina + zidovudina), Coactinon(R) (emivirina), Phosfonovir(R), Coviracil(R), alovudina (3'–fluoro–3'–desoxitimidina), Thiovir (ácido tiofosfonofórmico), Capravirin (ácido 5–[(3,5–diclorofenil)tio]–4–isopropil–1–(4–piridilmetil)imidazol–2–metanolcarbámico), disoproxilfumarato de Tenofovir (bis(isopropoxicarboniloximetil)éster fumarato de ácido (R)–[[2–(6–amino–9H–purin–9–il)–1–metiletoxi]metil]fosfónico), DPC–083 ((4S)–6–cloro–4–[(1E)–ciclopropiletenil]–3,4–dihidro–4–trifluorometil–2(1H)–quinazolinona), DPC–961 ((4S)–6–cloro–4–(ciclopropiletinil)–3,4–dihidro–4–(trifluorometil)–2(1H)–quinazolinona), DAPD ((–)–β–D–2,6–diaminopurina dioxolano), Immunocal, MSK–055, MSA–254, MSH–143, NV–01, TMC–120, DPC–817, GS–7340, TMC–125, SPD–754, D–A4FC, capravirina, UC–781, emtricitabina, alovudina, fosfazida, BCH–10618, DPC–083, Etravirina, BCH–13520, MIV–210, sulfato de abacavir/lamivudina, GS–7340, GW–5634, GW–695634, TMC-278 y similares, en donde (R) significa marca registrada (de aquí en adelante, las mismas) y los nombres de otros medicamentos son nombres generales.

Los ejemplos específicos del inhibidor de la proteasa del VIH incluyen Crixivan(R) (sulfato etanolato de indinavir), saquinavir, Invirase(R) (mesilato de saquinavir), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (mesilato de nelfinavir), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir + lopinavir), dimesilato de mozenavir (dimetansulfonato de [4R–(4α,5α,6β)]–1,3–bis[(3–aminofenil)metil]hexahidro–5,6–dihidroxi–4,7–bis(fenilmetil)–2H–1,3–diazepin–2–ona), tipranavir (3'–[(1R)–1–[(6R)–5,6–dihidro–4–hidroxi–2–oxo–6–feniletil–6–propil–2H–piran–3–il]propil]–5–(trifluorometil)–2–piridinsulfonamida), lasinavir (2–metoxietilenamida de N–[5(S)–(ter–butoxicarbonilamino)–4(S)–hidroxi–6–fenil–2(R)–(2,3,4–trimetoxibencil)hexanoil]–L–valina), KNI–272 ((R)–N–ter–butil–3–[(2S,3S)–2–hidroxi–3–N–[(R)–2–N–(isoquinolin–5–iloxiacetil)amino–3–metiltiopropanoil]amino–4–fenilbutanoil]–5,5–dimetil–1,3–tiazolidin–4–carboxamida), GW–433908, TMC–126, DPC–681, buckminsterfulereno, MK–944A (MK944 (N–(2(R)–hidroxi–1(S)–indanil)–2(R)–fenilmetil–4(S)–hidroxi–5–[4–(2–benzo[b]furanilmetil)–2(S)–(ter–butilcarbamoil)piperazin–1–il]pentanamida) + sulfato de indinavir), JE–2147 ([2(S)–oxo–4–fenilmetil–3(S)–[(2–metil–3–oxi)fenilcarbonilamino]–1–oxabutil]–4–[(2–metilfenil)metilamino]carbonil–4(R)–5,5–dimetil–1,3–tiazol), BMS–232632 ((3S,8S,9S,12S)–3,12–bis(1,1–dimetiletil)–8–hidroxi–4,11–dioxo–9–(fenilmetil)–6–[[4–(2–piridinil)fenil]metil]–2,5,6,10,13–pentaazatetradecandicarboxilato de dimetilo), DMP–850 ((4R,5S,6S,7R)–1–(3–amino–1H–indazol–5–ilmetil)–4,7–dibencil–3–butil–5,6–dihidroxiperhidro–1,3–diazepin–2–ona), DMP–851, RO–0334649, Nar–DG–35, R–944, VX–385, TMC–114, Tipranavir, Fosamprenavir sodio, Fosamprenavir calcio,

Darunavir, GW–0385, R–944, RO–033–4649, AG–1859, y similares.

El inhibidor de la integrasa del VIH está ejemplificado por S–1360, L–870810, y similares, el inhibidor de la ADN polimerasa o inhibidor de la síntesis de ADN está ejemplificado por Foscavir(R), ACH–126443 (L–2',3'–didehidro–didesoxi–5–fluorocitidina), entecavir ((1S,3S,4S)–9–[4–hidroxi–3–(hidroximetil)–2–metileneciclopentil]guanina), calanolide A ([10R–(10α,11β,12α)]–11,12–dihidro–12–hidroxi–6,6,10,11–tetrametil–4–propil–2H,6H,10H–benzo[1,2–b:3,4–b':5,6–b"]tripiran–2–ona), calanolide B, NSC–674447 (1,1'–azobisformamida), Iscador (extracto de viscum album), Rubitecan, y similares, el fármaco antisentido de VIH está ejemplificado por HGTV–43, GEM–92, y similares, el anticuerpo anti–VIH u otro anticuerpo está ejemplificado por NM–01, PRO–367, KD–247, Cytolin(R), TNX–355 (anticuerpo CD4), AGT–1, PRO–140 (anticuerpo CCR5), Anti–CTLA–4MAb, y similares, la vacuna del VIH u otra vacuna está ejemplificada por ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), vacuna VIH gp41, vacuna VIH gp120, vacuna VIH gp140, vacuna VIH gp160, vacuna VIH p17, vacuna VIH p24, vacuna VIH p55, AlphaVax Vector System, vacuna canaripox gp160, AntiTat, vacuna MVA–F6 Nef, vacuna VIH rev, péptido C4–V3, p2249f, VIR–201, HGP–30W, TBC–3B, PARTICLE–3B, Antiferon (vacuna de interferón–α), y similares, el interferón o agonista de interferón está ejemplificado por Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferón–τ, Reticulose, interferón α de leucocito humano, y similares, el antagonista de CCR5 está ejemplificado por SCH–351125, y similares, el medicamento que actúa sobre VIH p24 está ejemplificado por GPG–NH2 (glicil–prolil–glicinamida), y similares, el

inhibidor de fusión de VIH está ejemplificado por FP–21399 (1,4–bis[3–[(2,4–diclorofenil)carbonilamino]–2–oxo–5,8–disodio sulfonil]naftil–2,5–dimetoxifenil–1,4–dihidrazona), T–1249, construcción polimérica sintética No. 3, pentafusida, FP–21399, PRO–542, Enfuvirtide, y similares, el agonista o antagonista de IL–2 está ejemplificado por interleuquina–2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R), y similares, el antagonista de TNF–α está ejemplificado por Thalomid(R) (talidomida), Remicade(R) (infliximab), sulfato de curdlan, y similares, el inhibidor de α–glucosidasa está ejemplificado por Bucast(R), y similares, el inhibidor de purina nucleósido fosforilasa está ejemplificado por peldesina (2–amino–4–oxo–3H,5H–7–[(3–piridil)metil]pirrolo[3,2–d]pirimidina), y similares, el agonista o inhibidor de la apoptosis está ejemplificado por Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzima Q10 (2–deca(3–metil–2–butenilen)–5,6–dimetoxi–3–metil–p–benzoquinona) y similares, el inhibidor de colinesterasa está ejemplificado por Cognex(R), y similares y el inmunomodulador está ejemplificado por Imunox(R), Prokine(R), Met–encefalina (6–de–L–arginina–7–de–L–arginina–8–de–L–valinamida–adrenorfina), WF–10 (solución decadiluida de tetraclorodecaóxido), Perton, PRO–542, SCH–D, UK–427857, AMD–070, AK–602, TK-303 (Elvitegravir) y similares.

Además, se ejemplifican Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R), PRO–2000, gen Rev M10, célula T citotóxica específica de VIH (CTL immunotherapy, ACTG protocol 080 therapy, CD4–ζ gene therapy), proteína de unión a SCA, complejo RBC–CD4, Motexafin gadolinio, GEM–92, CNI–1493, (±)–FTC, Ushercell, D2S,

BufferGel(R), VivaGel(R), gel vaginal Glyminox, laurilsulfato sódico, 2F5, 2F5/2G12, VRX–496, Ad5gag2, BG–777, IGIV–C, BILR–255, y similares.

El compuesto de la presente invención se puede combinar con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) tipos de otras sustancias activas anti–VIH (también mencionadas como otros agentes anti–VIH) y se pueden usar como un agente anti–VIH, y similares para la profilaxis o el tratamiento de infección por VIH. Como los "otros agentes anti–VIH" y "otras sustancias activas anti–VIH" para usar para una terapia de combinación de múltiples fármacos con el compuesto de la presente invención, se prefieren un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor de la proteasa del VIH. Dos o tres o incluso un número mayor de medicamentos se puede usar en combinación, en donde una combinación de medicamentos con diferentes mecanismos de acción es una de las modalidades preferidas. Además, es preferible una selección de medicamentos libres de duplicación de efectos colaterales.

Los ejemplos específicos de la combinación de medicamentos incluyen una combinación de un grupo que consiste en efavirenz, tenofovir, emtricitabina, indinavir, nelfinavir, atazanavir, ritonavir + indinavir, ritonavir + lopinavir, ritonavir + saquinavir, didanosina + lamivudina, zidovudina + didanosina, estavudina + didanosina, zidovudina + lamivudina, estavudina + lamivudina y tenofovir + emtricitabina, y el compuesto de la presente invención (Guidelines for The Use of Antiretroviral Agents in VIH–Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001). Se prefiere en particular un uso combinado de dos agentes con efavirenz, indinavir, nelfinavir, tenofovir, emtricitabina, zidovudina o lamivudina, y un uso combinado de tres agentes con zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, tenofovir + zidovudina,

tenofovir + efavirenz, tenofovir + nelfinavir, tenofovir + indinavir, tenofovir + emtricitabina, emtricitabina + lamivudina, emtricitabina + zidovudina, emtricitabina + efavirenz, emtricitabina + nelfinavir, emtricitabina + indinavir, nelfinavir + lamivudina, nelfinavir + zidovudina, nelfinavir + efavirenz, nelfinavir + indinavir, efavirenz + lamivudina, efavirenz + zidovudina o efavirenz + indinavir.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con un medicamento para usarse en combinación (de aquí en adelante, fármaco concomitante) o se puede administrar a intervalos de tiempo determinados. En el caso de una administración combinada, se puede administrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante. De modo alternativo, se pueden administrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que comprende un fármaco concomitante por separado. La vía de administración del compuesto de la presente invención y la del fármaco concomitante puede ser igual o diferente.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de la presente invención se puede administrar una vez por día o varias veces por día en una dosis individual de 0.01 mg a 1 g, o se puede administrar en una dosis menor. El fármaco concomitante se puede administrar en una dosis usada generalmente para la prevención o el tratamiento de una infección por VIH, por ejemplo, en una dosis individual de 0.01 mg a 0.3 g. De modo alternativo, se puede administrar en una dosis menor.

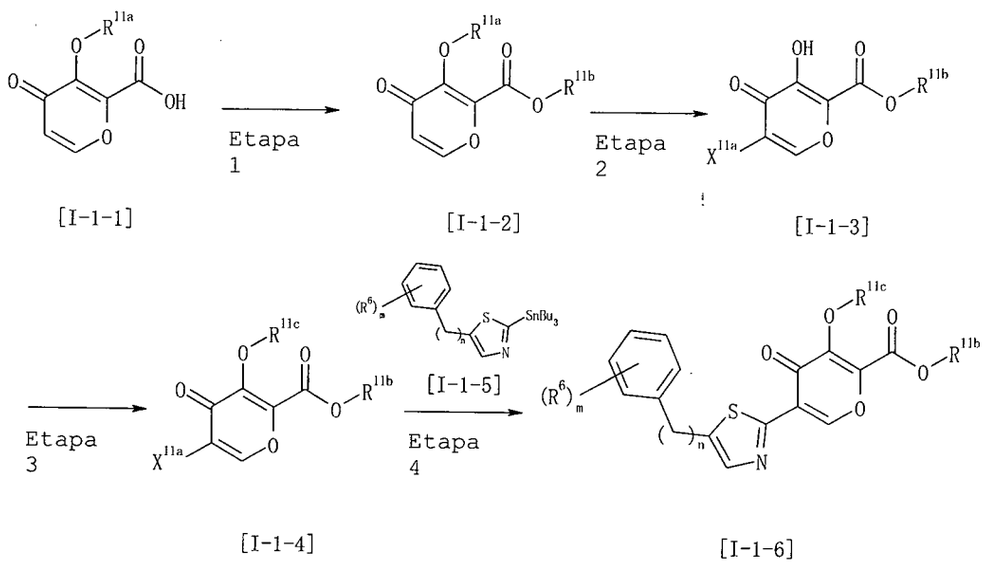
Ahora, se explicarán específicamente los métodos de producción del compuesto de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos métodos de producción. Para la producción del compuesto de la presente invención, el orden de las reacciones se puede cambiar de forma apropiada. Las reacciones se pueden realizar a partir de una etapa razonable o una porción de sustitución razonable. Además, se puede insertar una etapa de conversión de sustituyente apropiada (conversión o modificación adicional del sustituyente) entre las respectivas etapas. Cuando está presente un grupo funcional reactivo, la protección y la desprotección se pueden realizar de forma apropiada. Asimismo, para promover el progreso de las reacciones, se pueden usar reactivos distintos de los ejemplificados más adelante de modo apropiado. Los compuestos de partida cuyos métodos de producción no se describen son asequibles comercialmente o se pueden preparar con facilidad por medio de una combinación de reacciones de síntesis conocidas. El compuesto obtenido en cada etapa se puede purificar por medio de métodos convencionales tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna, y similares. En algunos casos, la siguiente etapa se puede llevar a cabo sin aislamiento y purificación.

En los siguientes métodos de producción, la "temperatura ambiente" implica 1 a 40 °C.

Método de producción I

Método de producción I–1

De los compuestos [I–3–1] en el método de producción I–3 antes mencionado, el compuesto [I–1–6] que es el compuesto [I–3–1] en donde Y es CH, se puede sintetizar por medio del siguiente método.



en donde R^{11a} y R^{11c} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo protector de hidroxilo tales como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo ter–butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo ter–butildifenilsililo, y similares, R^{11b} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter–butilo, y similares, X^{11a} es un átomo de halógeno tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [I–1–2] se puede obtener introduciendo un grupo protector en el grupo carboxilo de compuesto [I–1–1] de acuerdo con un método conocido.

Por ejemplo, cuando R^{11b} es un grupo metilo, el compuesto [I–1–2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–1–1] con trimetilsilildiazometano a una baja temperatura hasta temperatura ambiente en un solvente individual o mixto tales como tetrahidrofurano (THF), tolueno, metanol, etanol, y similares.

Etapa 2

El compuesto [I–1–3] se puede obtener introduciendo un átomo de halógeno X^{11a} en el compuesto [I–1–2] de acuerdo con un método conocido.

Por ejemplo, cuando X^{11a} es un átomo de bromo, el compuesto [I–1–3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–1–2] con un reactivo de bromación (por ejemplo, bromo, tribromuro de trimetilfenilamonio, etc.) a temperatura ambiente bajo calentamiento en un solvente tales como cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético, y similares.

Etapa 3

El compuesto [I–1–4] se puede obtener introduciendo un grupo protector en un grupo hidroxilo de compuesto [I–1–3] de acuerdo con un método conocido.

Por ejemplo, cuando R^{11c} es un grupo bencilo, el compuesto [I–1–4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–1–3] con haluro de bencilo (por ejemplo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, etc.) a

temperatura ambiente bajo calentamiento en presencia de una base tales como acetato de potasio, carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, hidrógeno–fosfato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, t–butóxido de potasio, diisopropilamida de litio (LDA), y similares en un solvente tales como N,N–dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), acetonitrilo, 1,2–dimetoxietano, THF, tolueno, y similares.

Etapa 4

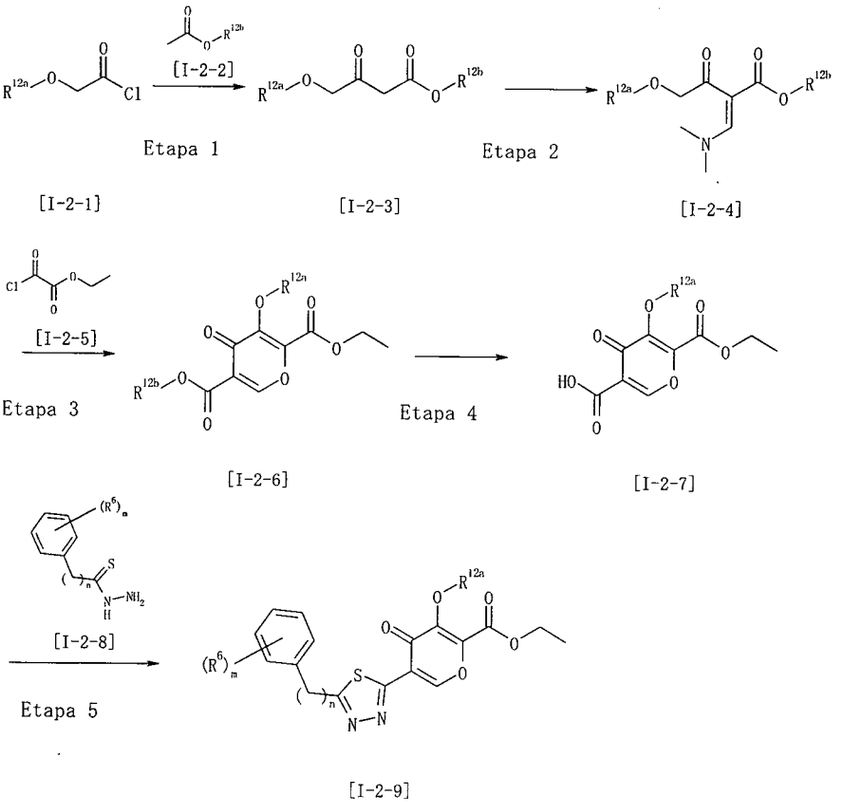
El compuesto [I–1–6] se puede obtener sometiendo el compuesto [I–1–4] a una reacción de acoplamiento con el compuesto [I–1–5] en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), etc.) a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento en un solvente tales como DMF, DMA, acetonitrilo, tolueno, 1,4–dioxano, y similares. Para el progreso preferible de la reacción, también se puede añadir un ligando (por ejemplo, tri(2–furil)fosfina, tributilfosfina, etc.).

Por ejemplo, el compuesto [I–1–5], en donde n es 1, se puede obtener de la misma manera que en la etapa 1R–2 y la etapa 1R–3 del Ejemplo de referencia 1 mencionado más abajo.

Método de producción I–2

De los compuestos [I–3–1] en el método de producción I–3 mencionado más abajo, el compuesto [I–2–9] que es el compuesto [I–3–1], en donde Y es un átomo de nitrógeno y R^{13b} es un grupo etilo, se puede

sintetizar por medio del siguiente método.



en donde R^{12a} es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo ter–butildifenilsililo, y similares, R^{12b} es un grupo protector de carboxilo tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo bencilo, ter–butilo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [I–2–3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–2–1] con el compuesto [I–2–2] a –78 °C en condiciones de temperatura ambiente en un solvente tales como DMF, DMA, dimetilsulfóxido (DMSO), THF, tolueno, y similares, en presencia de una base tales como

hidruro de sodio, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS), y similares.

Etapa 2

El compuesto [I–2–4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–2–3] con N,N–dimetilformamida dimetilacetal a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento en un solvente tales como DMF, acetonitrilo, THF, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno, y similares.

Etapa 3

El compuesto [I–2–6] se puede obtener añadiendo una base tales como hidruro de sodio, LDA, LHMDS, y similares a una solución del compuesto [I–2–4] disuelto en un solvente tales como DMF, DMA, DMSO, THF, tolueno, y similares a –78 °C hasta temperatura ambiente, haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto [I–2–5] y tratándolo con trietilamina, diisopropiletilamina, o similares.

Etapa 4

El compuesto [I–2–7] se puede obtener eliminando el grupo protector de carboxilo R^{12b} del compuesto [I–2–6] por un método conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo ter–butilo, el compuesto [I–2–7] se puede obtener agitando el compuesto [I–2–6] a una baja temperatura hasta bajo calentamiento en un solvente individual o mixto de hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, THF, metanol, etanol, 2–propanol, DMSO, DMF, DMA, acetonitrilo, agua, y similares en presencia de ácido tales como ácido p–toluensulfónico, ácido metansulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de

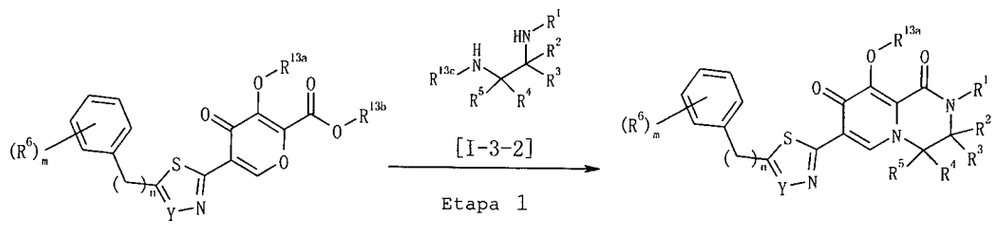
boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares.

Etapa 5

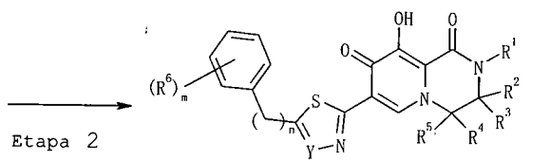
El compuesto [I–2–9] se puede obtener convirtiendo el compuesto [I–2–7] en cloruro de ácido por un método conocido y luego haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto [I–2–8]. Específicamente, el compuesto [I–2–9] se puede obtener convirtiendo el compuesto [I–2–7] en cloruro de ácido con un agente de cloración tales como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, y similares a una baja temperatura hasta temperatura ambiente en un solvente individual o mixto de hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, THF, y similares en presencia de una cantidad catalítica de DMF de ser necesario y haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto [I–2–8].

Método de producción I–3

Un compuesto representado por la fórmula [I] antes mencionado se puede sintetizar por medio del siguiente método.



[I-3-1] [I-3-2] Etapa 1 [I-3-3]



Etapa 2 [I]

en donde R^{13a} es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo ter–butildifenilsililo, y similares, R^{13b} es un grupo protector de carboxilo tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo bencilo, ter–butilo, y similares, R^{13c} es un grupo protector de amino tales como grupo benciloxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo, grupo bencilo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [I–3–3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I–3–1] con el compuesto [I–3–2], en donde el grupo protector de amino R^{13c} se elimina primero de acuerdo con un método conocido a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento en un solvente individual o mixto de cloroformo, diclorometano, DMF, DMA, DMSO, acetonitrilo, 1,2–

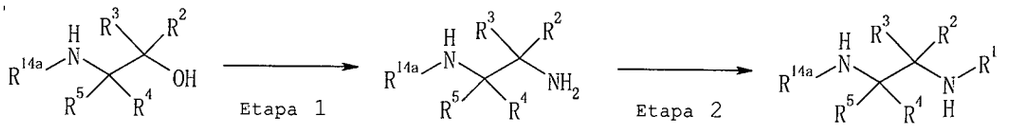
dimetoxietano, THF, tolueno, agua, y similares y ciclando el compuesto en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, diazabicicloundeceno, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de sodio, y similares. La reacción de ciclación también se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tales como ácido acético, ácido p–toluensulfónico, ácido metansulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares.

Etapa 2

El compuesto [I] se puede obtener eliminando el grupo protector de hidroxilo R^{13a} del compuesto [I–3–3] por un método conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo bencilo, el compuesto [I] se puede obtener agitando el compuesto [I–3–3] a una baja temperatura hasta temperatura ambiente en un solvente individual o mixto de hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, metanol, etanol, 2–propanol, THF, 1,4–dioxano, acetonitrilo, agua, y similares, en presencia de un ácido tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares. El ácido se puede usar como un solvente.

Método de producción I–4

El compuesto [I–3–2] en el método de producción I–3 antes mencionado (correspondiente al siguiente compuesto [I–4–3]) se puede sintetizar por medio del siguiente método.



[I-4-1] [I-4-2] [I-4-3]

en donde R^{14a} es un grupo protector de amino tales como grupo benciloxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo, bencilo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [I–4–1] que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido se hace reaccionar con ftalimida a una baja temperatura a bajo calentamiento en un solvente individual o mixto de THF, cloruro de metileno, cloroformo, DMF, acetato de etilo, tolueno, y similares en presencia de un reactivo de fósforo tales como trifenilfosfina, difenil(2–piridil)fosfina, tributilfosfina, tri–ter–butilfosfina, y similares y un compuesto azoico tales como diisopropilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, N,N,N',N'–tetrametilazodicarboxamida, 1,1'–(azodicarbonil)dipiperidina, y similares y el compuesto obtenido se trata luego con hidrazina para eliminar un grupo ftaloílo para dar el compuesto de amina [I–4–2].

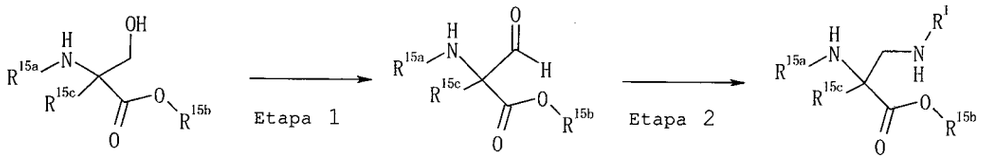
Etapa 2

El compuesto [I–4–2] se hace reaccionar con un compuesto de cetona o compuesto de aldehído a una baja temperatura hasta temperatura ambiente en un solvente tales como DMF, acetonitrilo, THF, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno, y similares y la mezcla se agita en presencia de un agente de reducción tales como borhidruro de sodio,

triacetoxiborhidruro de sodio, y similares para introducir el sustituyente R^1 en el grupo amino del compuesto [I–4–2], pudiendo obtener el compuesto [I–4–3].

Método de producción I–5

De los compuestos [I–3–2] en el método de producción I–3 antes mencionado, un compuesto, que es el compuesto [I–3–2] en donde en particular R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, uno de R^4 y R^5 es un grupo carboxilo o $-CO-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son como se describió con anterioridad y el otro es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado, se puede sintetizar por medio del siguiente método.



[I-5-1] [I-5-2] [I-5-3]

en donde R^{15a} es un grupo protector de amino tales como grupo benciloxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo, bencilo, y similares, R^{15b} es un grupo protector de carboxilo tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo bencilo, grupo ter–butilo, y similares, R^{15c} es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [I–5–2] se puede obtener oxidando el grupo

hidroxilo del compuesto [I–5–1] que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido, en un grupo aldehído por un complejo de óxido de cromo–piridina (por ejemplo, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, y similares), un oxidante de metal (por ejemplo, óxido de cromo, carbonato de plata, dióxido de manganeso, y similares), por oxidación de DMSO usando diversos activadores de DMSO tales como cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, diciclohexilcarbodiimida (DCC), complejo de trióxido de azufre–piridina, y similares, oxidación de Dess–Martin, y similares de acuerdo con un método conocido.

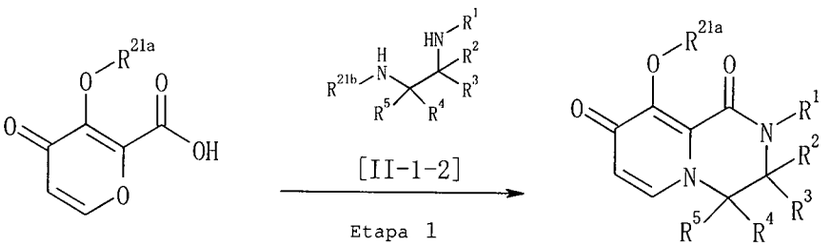
Etapa 2

El compuesto [I–5–3] se puede obtener sometiendo el grupo aldehído del compuesto [I–5–2] a una aminación reductiva en condiciones similares a las del Método de producción I–4, etapa 2. El compuesto obtenido [I–5–3] se cicla por el método antes mencionado y el grupo protector de carboxilo R^{15b} se elimina por un método conocido y, de ser necesario, el compuesto resultante se hace reaccionar con un compuesto de amina por un método conocido para dar el compuesto objeto.

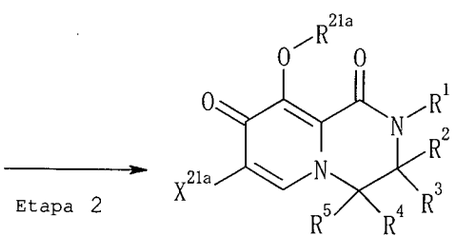
Método de producción II

Método de producción II–1

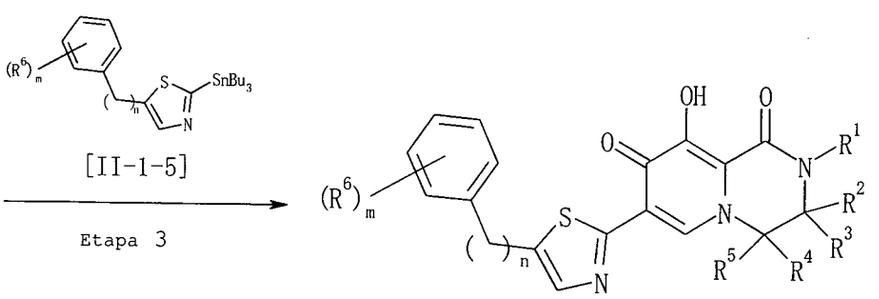
De los compuestos representados por la fórmula [I] antes mencionada, el compuesto [II–1–6], que es el compuesto [I] en donde Y es CH se puede sintetizar por medio del siguiente método.



[II-1-1] [II-1-2] Etapa 1 [II-1-3]



Etapa 2 [II-1-4]



[II-1-5] Etapa 3 [II-1-6]

en donde R^{21a} es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo ter–butildifenilsililo, y similares, R^{21b} es un grupo protector de amino tales como grupo benciloxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo, grupo bencilo, y similares, X^{21a} es un grupo saliente tales como un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y similares), grupo p–toluensulfoniloxi (OTs), grupo metansulfoniloxi (OMs),

grupo trifluorometansulfoniloxi (OTf), y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [II–1–3] se puede obtener convirtiendo el compuesto [II–1–1] en cloruro de ácido por un método conocido a una baja temperatura bajo calentamiento, haciendo reaccionar el cloruro de ácido con el compuesto [II–1–2], eliminando el grupo protector de amino R^{21b} y agitando la mezcla en presencia de una base tales como acetato de potasio, carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, hidrógeno–fosfato de sodio, carbonato de cesio, y similares.

El compuesto [II–1–2] se puede obtener por un método similar al del Método de producción I–4.

Etapa 2

El compuesto [II–1–4] se puede obtener introduciendo un grupo saliente X^{21a} en el compuesto [II–1–3] por un método conocido.

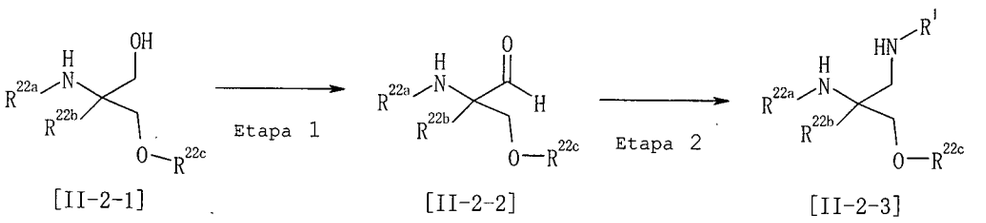
Por ejemplo, cuando el grupo saliente X^{21a} es un átomo de bromo, el átomo de bromo se introduce en el compuesto [II–1–3] por medio de un método similar al del Método de producción I–1, etapa 2 para dar el compuesto [II–1–4].

Etapa 3

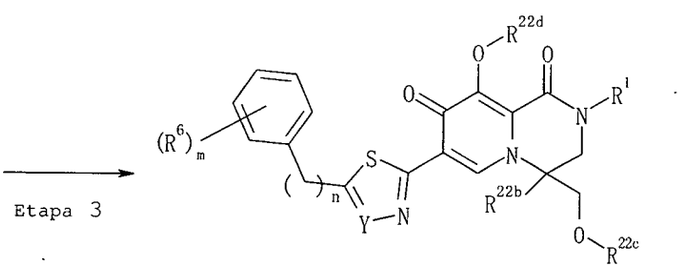
El compuesto [II–1–4] se hace reaccionar con el compuesto [II–1–5] por un método similar al del Método de producción I–1, etapa 4 y el grupo protector de hidroxilo R^{21a} se elimina por un método similar al del Método de producción I–3, etapa 2, pudiendo obtener el compuesto [II–1–6].

Método de producción II–2

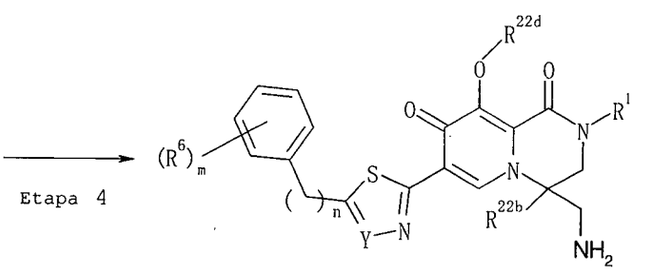
De los compuestos representados por la fórmula [I] antes mencionada, un compuesto, que es el compuesto [I] en donde en particular R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno y uno de R^4 y R^5 es un grupo metilo sustituido con $-NR^{A3}R^{A4}$, en donde R^{A3} y ^{A4} son como se describió con anterioridad y el otro es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado, se puede sintetizar por medio del siguiente método.



[II-2-1] [II-2-2] [II-2-3]



[II-2-4]



[II-2-5]

en donde R^{22a} es un grupo protector de amino tales como grupo benciloxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo, bencilo, y similares, R^{22b} es un

grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A antes mencionado, R^{22c} y R^{22d} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo ter–butildifenilsililo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El grupo hidroxilo de compuesto [II–2–1] se oxida, por un método conocido para dar el grupo aldehído, pudiendo obtener el compuesto [II–2–2]. El método conocido es el mismo que el indicado, por ejemplo, para el Método de producción I–5, etapa 1.

Etapa 2

El compuesto [II–2–3] se puede obtener sometiendo el compuesto [II–2–2] por aminación reductiva por medio del mismo método que el Método de producción I–5, etapa 2.

Etapa 3

El compuesto [II–2–4] se puede obtener del compuesto [II–2–3] por medio del mismo método que el Método de producción II–1, etapa 1 a etapa 3.

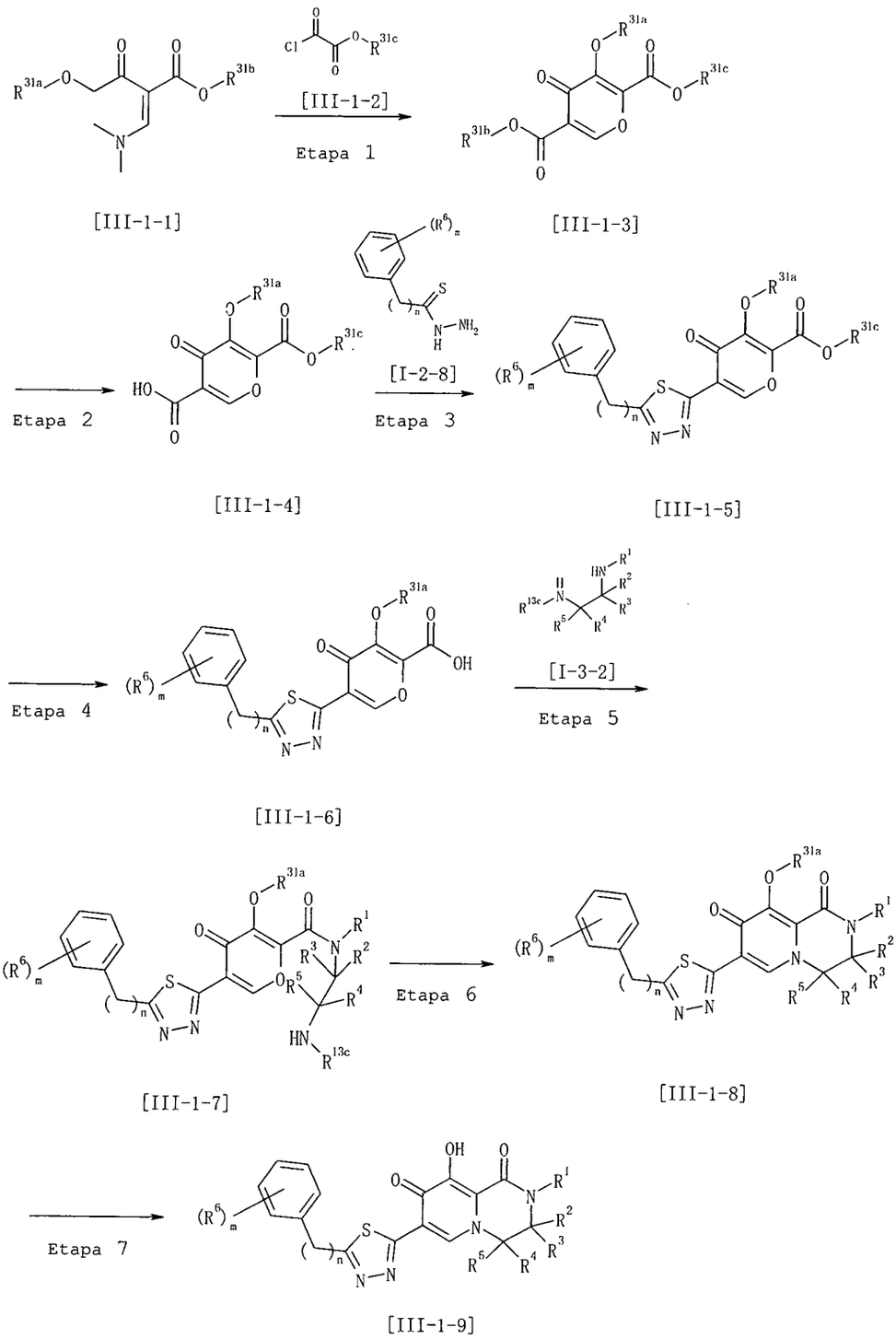
Etapa 4

El grupo protector de hidroxilo R^{22c} del compuesto [II–2–4] se elimina por un método conocido y el grupo hidroxilo se somete apropiadamente a la conversión del sustituyente a un grupo saliente (OTs, OMs, OTf etc.). Después de la reacción con ftalimida de potasio y el grupo

ftaloílo se elimina por medio de un método similar al Método de producción I–4, etapa 1 para dar el compuesto [II–2–5]. El compuesto obtenido [II–2–5] se somete a una combinación apropiada de eliminación del grupo protector de hidroxilo R^{22d} por medio de un método similar al Método de producción I–3, etapa 2 y modificación del grupo amino del compuesto [II–2–5] por un método conocido para dar el compuesto objeto.

Método de producción III

De los compuestos representados por la fórmula [I] antes mencionada, el compuesto [III–1–9], que es el compuesto [I], en donde Y es un átomo de nitrógeno, se puede sintetizar por medio del siguiente método.


[III-1-2]
Etapa 1
[III-1-1]
[III-1-3]
[I-2-8]
Etapa 2
Etapa 3
[III-1-4]
[III-1-5]
Etapa 4
[I-3-2]
Etapa 5
[III-1-6]
Etapa 6
[III-1-7]
[III-1-8]
Etapa 7
[III-1-9]

en donde R^{31a} es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo bencilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo ter–butildifenilsililo, y similares, R^{31b} y R^{31c} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo protector de carboxilo tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo bencilo, grupo ter–butilo, y similares y los demás símbolos son cada uno tal como se describieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [III–1–3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [III–1–1] con el compuesto [III–1–2] por medio de un método similar al Método de producción I–2, etapa 3.

Etapa 2

El compuesto [III–1–4] se puede obtener eliminando el grupo protector de carboxilo R^{31b} del compuesto [III–1–3] por medio de un método similar al Método de producción I–2, etapa 4.

Etapa 3

El compuesto [III–1–5] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [III–1–4] con el compuesto [I–2–8] por medio de un método similar al Método de producción I–2, etapa 5.

Etapa 4

El compuesto [III–1–6] se puede obtener eliminando el grupo protector de carboxilo R^{31c} del compuesto [III–1–5] por un método conocido.

Etapa 5

El compuesto [III–1–7] se puede obtener convirtiendo el compuesto [III–1–6] en cloruro de ácido por medio de un método similar al

Método de producción I–2, etapa 5 y haciendo reaccionar el cloruro de ácido con el compuesto [I–3–2] en un solvente tales como hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, THF, y similares en presencia de una base tales como acetato de potasio, carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de potasio, hidrógeno–carbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, hidrógeno–fosfato de sodio, carbonato de cesio, y similares.

Etapa 6

El compuesto [III–1–8] se puede obtener eliminando el grupo protector de amino R^{13c} del compuesto [III–1–7] por un método conocido y realizando la ciclación por medio de un método similar a una reacción de ciclación del Método de producción II–1, etapa 1 en presencia de una base.

Etapa 7

El compuesto [III–1–9] se puede obtener eliminando el grupo protector de hidroxilo R^{31a} del compuesto [III–1–8] por un método conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo bencilo, se puede usar un método similar al Método de producción I–3, etapa 2.

EJEMPLOS

Ahora, los métodos de producción del compuesto de la presente invención se explican específicamente haciendo referencia a los Ejemplos, que no se construyeron para ser limitativos.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos significan lo siguiente.

Bn: grupo bencilo

Boc: grupo ter–butoxicarbonilo

Et: grupo etilo

Me: grupo metilo

Ms: grupo metansulfonilo

TBS: grupo ter–butildimetilsililo

TFA: ácido trifluoroacético

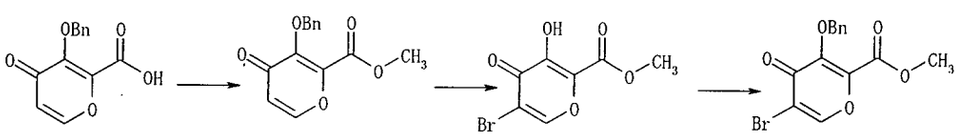
THP: grupo tetrahidropiranilo

Z: grupo benciloxicarbonilo

Además, los siguientes valores de ^{1}H–NMR se midieron por resolución a 400 MHz.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Etapa 1R–1

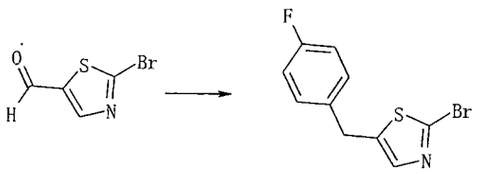


El ácido 3–benciloxi–4–oxo–4H–piran–2–carboxílico (11.43 g) se suspendió en metanol (20 ml)–tetrahidrofurano (80 ml), se añadió solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano/hexano (46.4 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (80 ml). A ello se añadió bromo (23 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a 75 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hexano y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se disolvió en dimetilformamida (54 ml), se añadieron

carbonato de potasio (7.1 g) y bromuro de bencilo (5.6 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico al residuo obtenido. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 – 1:4), el eluato se concentró y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto objeto (7.65 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.11 (s, 1H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

Etapa 1R–2

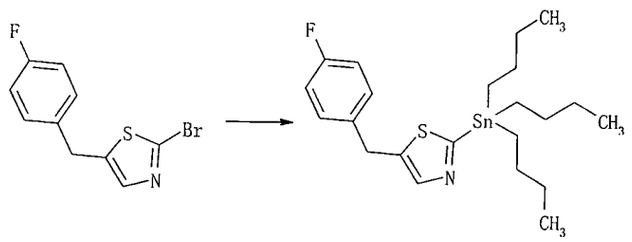


A una solución de 2–bromotiazol–5–carbaldehído (14 g) en THF (300 ml) se añadió gota a gota solución 1 M de bromuro de (4–fluorofenil)magnesio/THF (80 ml) a –78 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Se añadieron ácido trifluoroacético (100 ml) y trietilsilano (58 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó durante 100 min a 75 °C. La mezcla se dejó

enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:50 – 1:9) para dar el compuesto objeto (16.8 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.31–7.29 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 2H), 7.05–6.98 (m, 2H), 4.07 (s, 2H).

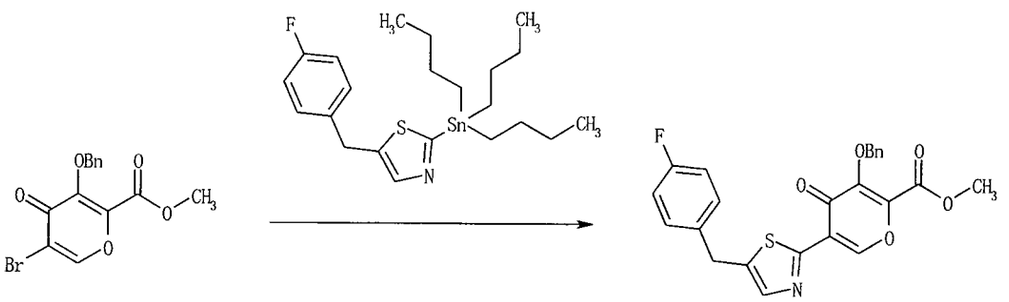
Etapa 1R–3



A una solución del compuesto (3.2 g) obtenida en la etapa 1R–2 en THF (50 ml) se añadió gota a gota solución 1.6 M de n–butil–litio/hexano (8.1 ml) a –78 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. El cloruro de tributilestaño (3.5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (6.2 g) descrito en el esquema antes mencionado en forma de producto crudo.

^{1}H–NMR (THF) δ: 7.76–7.74 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.65–1.56 (m, 6H), 1.40–1.28 (m, 6H), 1.20–1.13 (m, 6H), 0.91–0.85 (m, 9H).

Etapa 1R–4

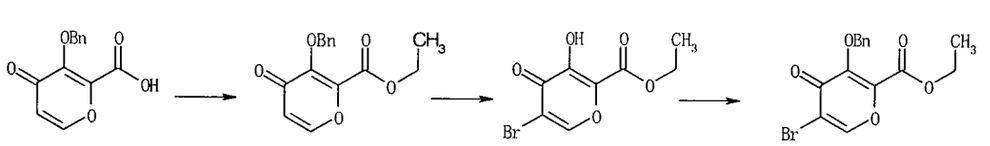


Bajo una corriente de argón, se suspendieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (84 mg) y tri(2–furil)fosfina (85 mg) en tolueno (1.5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El compuesto (890 mg) obtenido en la etapa 1R–3 y el compuesto (310 mg) obtenido en la etapa 1R–1 se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción obtenida se filtró a través de celite y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 – 1:4) para dar el compuesto objeto (190 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.91 (s, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.04–6.97 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Etapa 2R–1

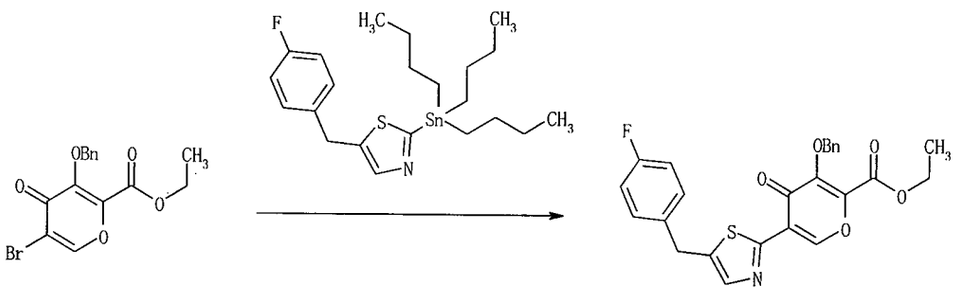


De la misma manera que en la etapa 1R–1 excepto en que se

etiló el ácido 3–benciloxi–4–oxo–4H–piran–2–carboxílico (15.0 g) con yodoetano, se obtuvo el compuesto objeto (10.97 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.11 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

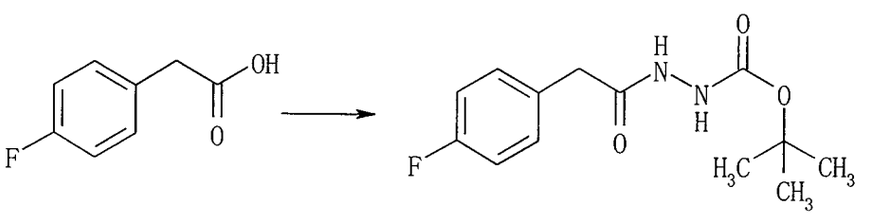
Etapa 2R–2



De la misma manera que en la etapa 1R–4, se obtuvo el compuesto objeto (1.0 g) descrito en el esquema antes mencionado a partir del compuesto (1.2 g) obtenido en la etapa 2R–1.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.91 (s, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.04–6.97 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.19 (s, 2H), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

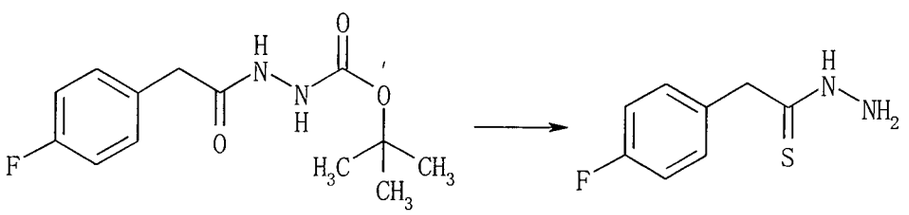
EJEMPLO DE REFERENCIA 3



Etapa 3R–1

A una solución de ácido 4–fluorofenilacético (25 g) y carbazato de ter–butilo (22.5 g) en DMF (200 ml) se añadieron hidrato de 1–hidroxibenzotriazol (HOBT·H2O (27.3 g)) y clorhidrato de 1–etil–3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl (34.1 g)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se agitó durante un momento y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto objeto (32.3 g) descrito en el esquema antes mencionado en forma de producto crudo.

Etapa 3R–2



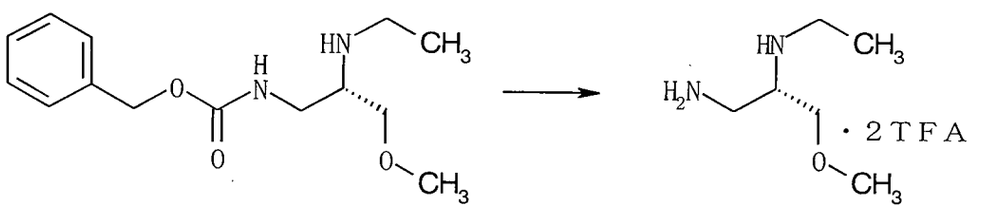
A una solución del compuesto (32.3 g) obtenida en la etapa 3R–1 en THF (300 ml) se añadió un reactivo de Lawesson (48.7 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche y se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa agitada de hidrógeno–carbonato de sodio en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró. Al residuo se añadió solución 4 N de ácido clorhídrico/dioxano (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La sal precipitada se recogió por filtración y se disolvió en agua (200 ml) y la solución se neutralizó con hidrógeno–carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Al residuo se añadió solución de acetato de etilo/hexano (1:4) y la mezcla se lavó en suspensión. El residuo se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objeto (15.78 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.27–8.03 (br m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 2H), 4.88–4.75 (br m, 2H), 4.08 (s, 2H).

EJEMPLO 1

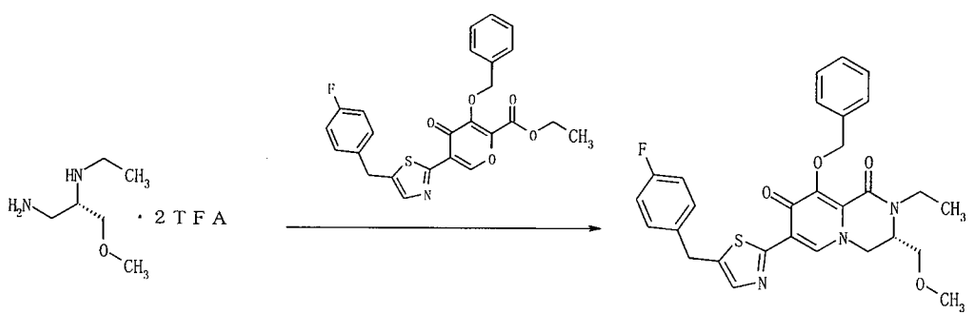
Etapa 1—1



A una solución de éster bencílico del ácido (S)–2–etilamino–3–metoxipropilcarbámico (76 mg) en metanol (10 ml) se añadió un catalizador de paladio–carbón al 7.5% (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a presión moderada (0.4 MPa) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se concentró para dar el

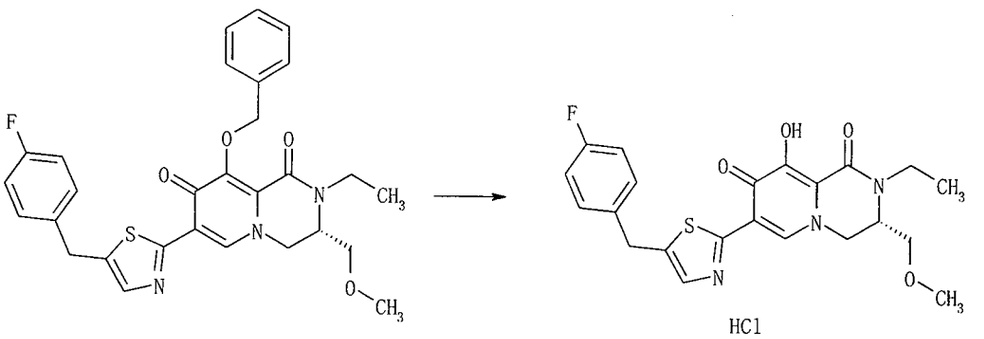
compuesto objeto (133 mg) descrito en el esquema antes mencionado en forma de producto crudo.

Etapa 1–2



A una solución del compuesto (55 mg) obtenida en la etapa 1–1 en tetrahidrofurano (1.5 ml) se añadió diisopropiletilamina (160 μL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Una solución del compuesto (46 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 2 en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron tolueno (4 ml) y 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (200 μL) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 min. El ácido acético (500 μL) se añadió y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio, se secó y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:1) para dar el compuesto objeto (56 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

Etapa 1–3

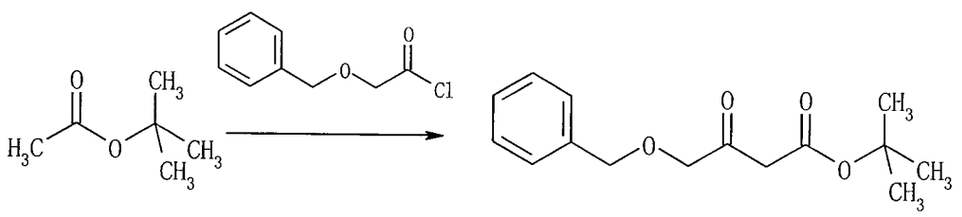


El compuesto (56 mg) obtenido en la etapa 1–2 se disolvió en ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró, se añadió acetato de etilo y la mezcla se concentró. Acetato de etilo, solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo y hexano se añadieron para permitir la cristalización para dar el compuesto objeto (28 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.30 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.39 (dd, 1H, J=13.5, 3.9 Hz), 4.19 (s, 2H), 4.12–4.10 (m 1H), 3.87–3.80 (m, 1H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J=7.1 Hz).

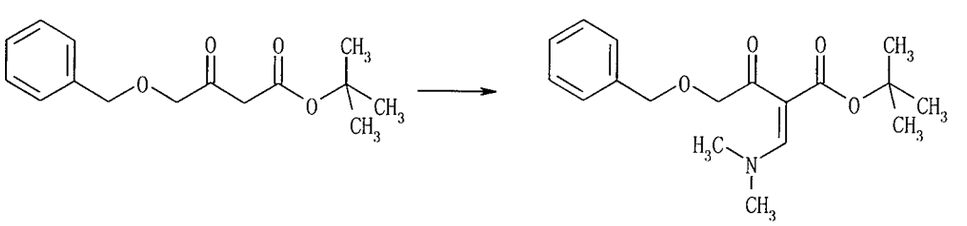
EJEMPLO 2

Etapa 2–1



Bajo nitrógeno, se enfrió una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio–THF/etilbenceno (100 ml) en THF (100 ml) hasta –70 °C y acetato de ter–butilo (13.5 ml) se añadió gota a gota bajo agitación. Después de agitar durante 15 min, el cloruro de benciloxiacetilo (7.52 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 1 h, una solución 2 N acuosa de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción hasta alcanzar su pH de 3 y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución 2N acuosa de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La operación anterior se repitió y ambas se combinaron para dar el compuesto objeto (40.3 g) descrito en el esquema antes mencionado en forma de producto crudo.

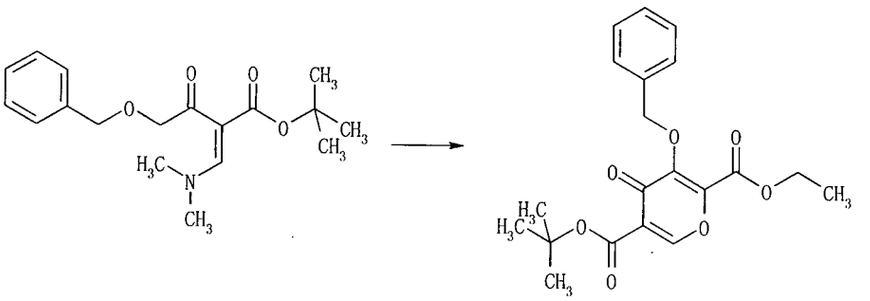
Etapa 2–2



A una solución del compuesto (38 g) obtenido en la etapa 2–1 en tolueno (80 ml) se añadió dimetilformamida dimetilacetal (38 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 – acetato de etilo) para dar el compuesto objeto (11.3 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66 (s, 1H), 7.40–7.13 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.40–2.65 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

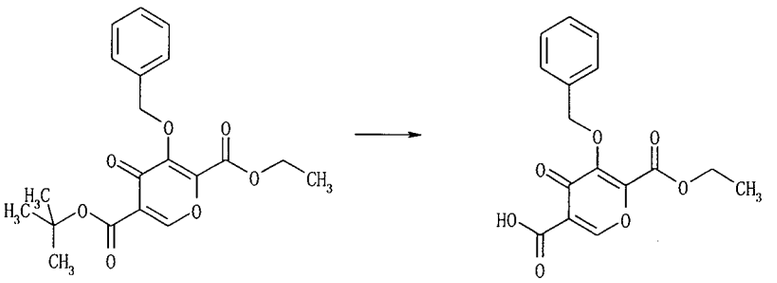
Etapa 2–3



Bajo nitrógeno, una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio–THF/etilbenceno (42.5 ml) en THF (150 ml) se enfrió hasta –70 °C y una solución del compuesto (11.3 g) obtenida en la etapa 2–2 en THF (50 ml) se añadió gota a gota durante 3 min bajo agitación. Después de agitar durante 20 min, el cloroglioxilato de etilo (4.75 ml) se añadió de una vez. Después de agitar durante 25 min, solución saturada acuosa de hidrógeno–sulfato de potasio y acetato de etilo se añadieron y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Tolueno se añadió al residuo y la mezcla se concentró una vez. Tolueno (100 ml) y trietilamina (10 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una hora más tarde, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:6 – 1:3) para dar el compuesto objeto (6.03 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.39 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.57 (s, 9H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

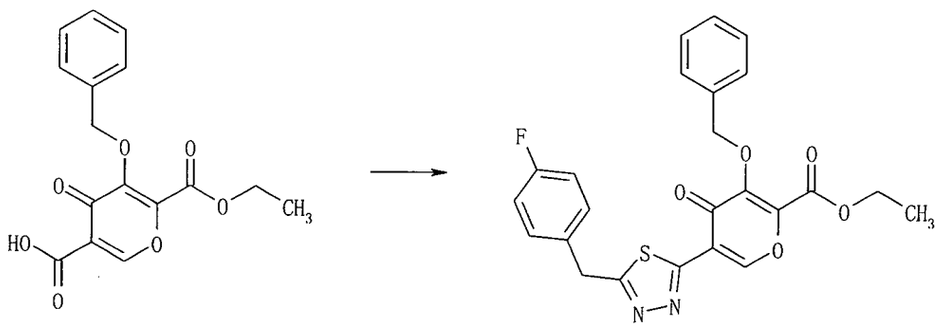
Etapa 2–4



A una solución del compuesto (18.7 g) obtenida en la etapa 2–3 en acetato de etilo (20 ml) se añadió ácido clorhídrico/acetato de etilo 4N (200 ml) bajo agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió hexano (1 l), la mezcla se agitó durante un momento y los cristales se recolectaron por filtración y se secaron para dar el compuesto objeto (11.1 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 13.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

Etapa 2–5

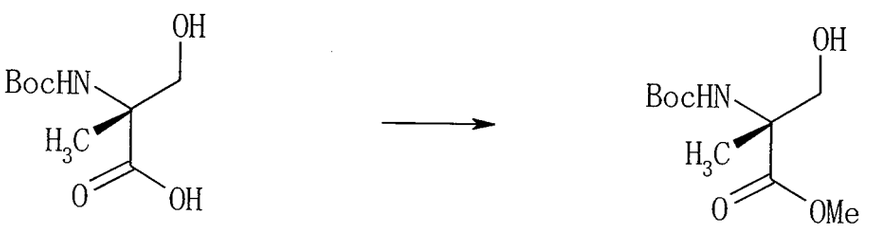


A una solución del compuesto (6 g) obtenida en la etapa 2–4 en tolueno (80 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (3.27 ml) y dimetilformamida (0.04 ml) bajo agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

2 h. La mezcla de reacción se concentró, cloroformo (100 ml) y el compuesto (5.22 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 – 1:3), una solución de acetato de etilo/hexano (1:3) se añadió y la mezcla se lavó en suspensión. El residuo se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objeto (6.348 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.39–7.28 (m, 5H), 7.07–7.00 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Etapa 2–6

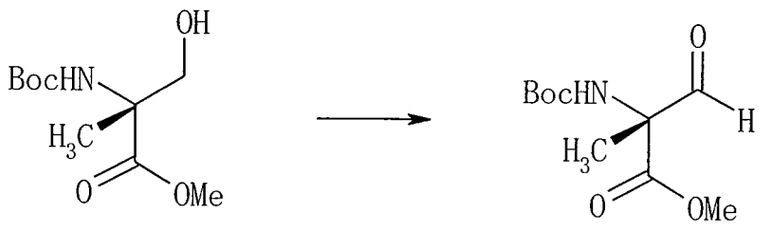


A una solución de ácido (R)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–hidroxi–2–metilpropiónico (5.00 g) en dimetilformamida (50 ml) se añadieron carbonato de potasio (6.31 g) y yodometano (2.84 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El agua (100 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con solución

saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (5.06 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.29 (br s, 1H), 3.99 (dd, 1H, J = 11.6, 6.0 Hz), 3,83–3.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 (br s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

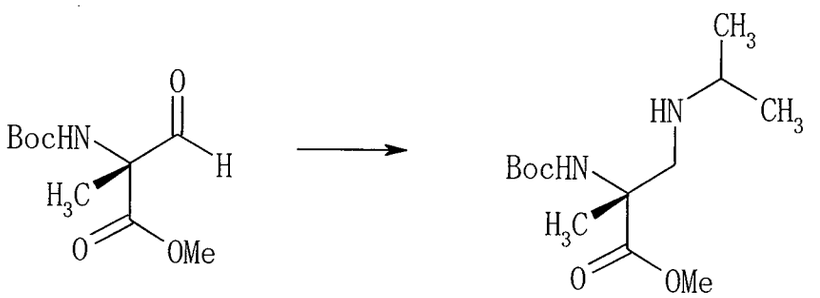
Etapa 2–7



A una solución del compuesto (2.50 g) obtenida en la etapa 2–6 en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadieron trietilamina (2.25 ml) y un complejo de piridina–trióxido de azufre (2.62 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (1.22 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9,57 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

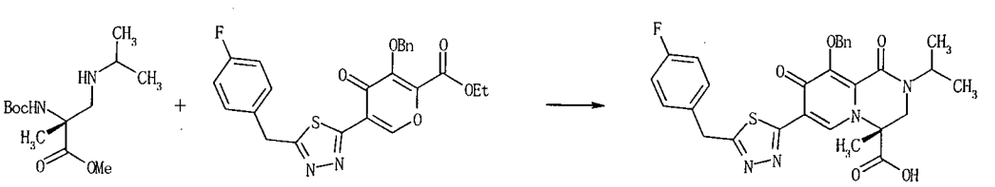
Etapa 2–8



A una solución del compuesto (660 mg) obtenida en la etapa 2–7 en cloroformo (7.0 ml) se añadieron isopropilamina (368 μL), ácido acético (245 μL) y triacetoxiborhidruro de sodio (955 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio (30 ml) y cloroformo (50 ml) se añadieron y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (30 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (764 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.74 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.73 (sep, 1H, J = 6.2 Hz), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.2 Hz).

Etapa 2–9

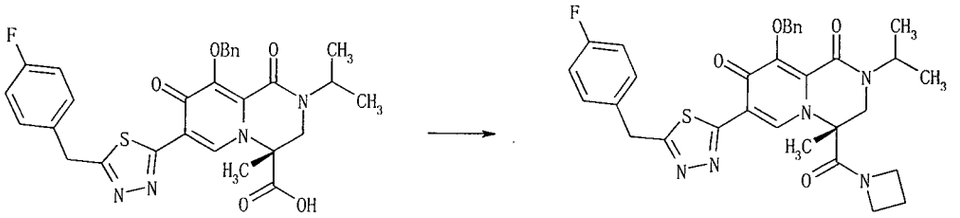


El compuesto (155 mg) obtenido en la etapa 2–8 se disolvió en

solución de ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró, el cloroformo se añadió y la mezcla se concentró. Esta operación se realizó dos veces. Tolueno (5 ml), diisopropiletilamina (395 μL) y el compuesto (200 mg) obtenido en la etapa 2–5 se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tolueno (5 ml) y 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (100 μL) se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el ácido acético (1.0 ml) se añadió y la mezcla se agitó luego a 110 °C durante 1 h. Una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (30 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se secó y se concentró, el tolueno se añadió y esta operación se repitió dos veces para dar el compuesto objeto (263 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.87 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.41–7.13 (m, 4H), 7.08–6.98 (m, 3H), 5.46 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.86 (sep, 1H, J = 6.3 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.85 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.44 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 1.96 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.3 Hz).

Etapa 2–10

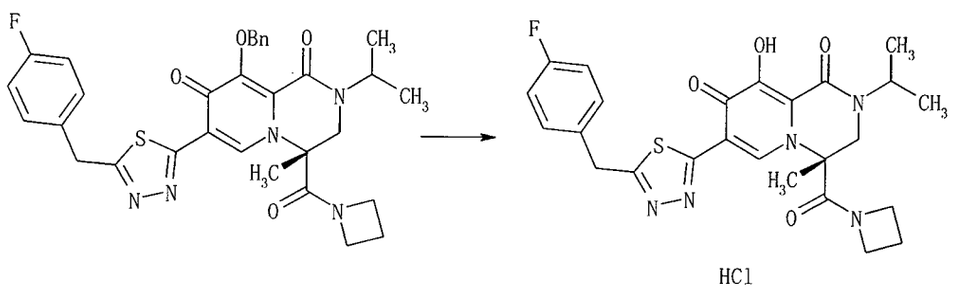


A una solución del compuesto (40.0 mg) obtenido en la etapa 2–

9, clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (28.0 mg) e hidrato de 1–hidroxibenzotriazol (22.0 mg) en dimetilformamida (400 μl) se añadió azetidina (20 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio (10 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (10 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para dar el compuesto objeto (26.7 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.99 (s, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 5H), 7.07–6.99 (m, 2H), 5.53 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.39 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.82 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.10–3.92 (m, 2H), 3.97 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.75–3.66 (m, 1H), 3.61–3.51 (m, 1H), 3.27 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

Etapa 2–11



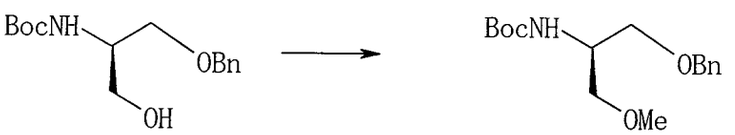
El compuesto (25.0 mg) obtenido en la etapa 2–10 se disolvió en ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró, se añadió cloroformo

y la mezcla se concentró. Se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo y la mezcla se concentró. La cristalización en acetato de etilo–hexano dio el compuesto objeto (17.2 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.91 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.29–4.18 (br m, 1H), 4.02 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.90–3.81 (br m, 2H), 3.80–3.72 (br m, 1H), 3.71 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.16–2.04 (br m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 3

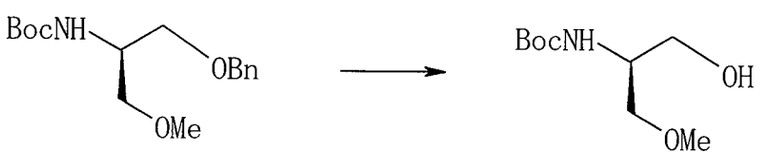
Etapa 3–1



A una solución de éster ter–butílico del ácido (R)–1–benciloximetil–2–hidroxietilcarbámico (5.0 g) y 2,6–di–ter–butilpiridina (8.0 ml) en cloroformo (50 ml) se añadieron yodometano (1.33 ml) y trifluorometansulfonato de plata (I) (6.85 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión de reacción se filtró a través de celite y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 – 1:4) para dar el compuesto objeto (2.8 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.38–7.27 (m, 5H), 4.97–4.85 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00–3.81 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 4.2 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 9.4, 5.8 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 9.4, 4.4 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 9.4, 6.0 Hz), 3.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

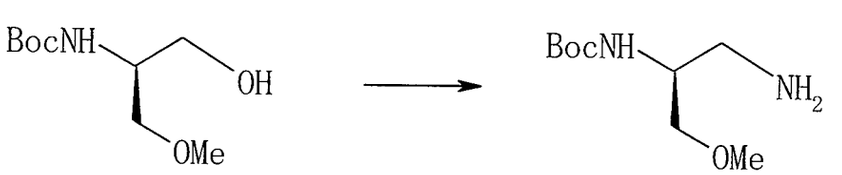
Etapa 3–2



A una solución del compuesto (2.8 g) obtenido en la etapa 3–1 en metanol (100 ml) se añadió un catalizador de paladio–carbón al 7.5% (1.4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h bajo una atmósfera de hidrógeno y presión moderada (0.4 MPa). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto objeto (2.05 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.22–5.10 (m, 1H), 3.84–3.64 (m, 3H), 3.60–3.49 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.73–2.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3–3

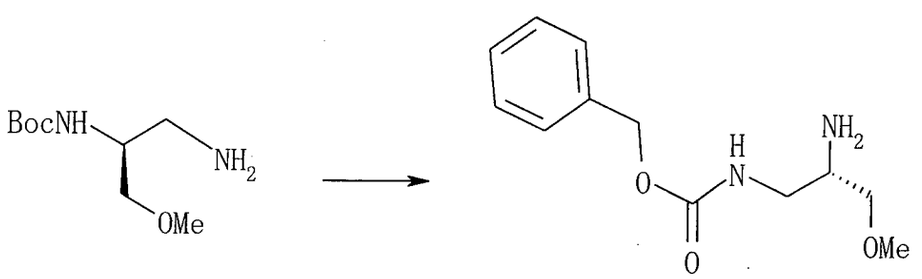


A una solución del compuesto (1.6 g) obtenido en la etapa 3–2, ftalimida (1.38 g) y trifenilfosfina (2.47 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron gota a gota a una solución 2.2M de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (4.3 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y

el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10 – 1:2). El sólido obtenido se disolvió en etanol (30 ml)–tolueno (30 ml), monohidrato de hidrazina (1.6 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró. Tolueno se añadió al residuo y el sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto objeto (1.3 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.08–4.89 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J = 9.5, 3.7 Hz), 3.40 (dd, 1H, J = 9.5, 5.1 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, J = 13,0, 6,0 Hz), 2.80 (dd, 1H, J= 13.0, 6.0 Hz), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3–4

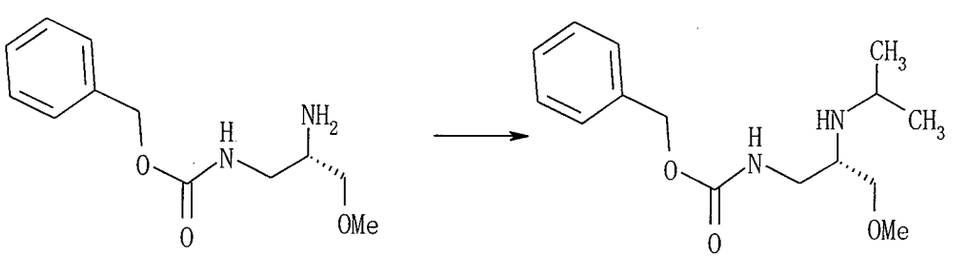


A una solución del compuesto (0.8 g) obtenido en la etapa 3–3 en dioxano (8 ml) se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (2 ml), cloroformiato de bencilo (0.84 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 40 min y a temperatura ambiente durante 10 min. Agua (15 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10 – 1:2). Al sólido obtenido se añadió solución

4N de ácido clorhídrico/dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en cloroformo. Una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (639 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39–7.28 (m, 5H), 5.27–5.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.41–3.24 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.18–3.01 (m, 2H), 1.39 (br s, 2H).

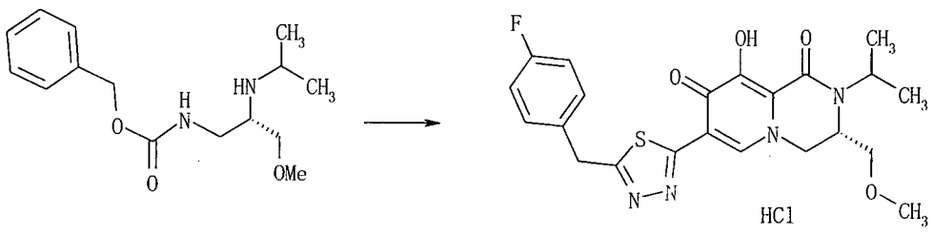
Etapa 3–5



A una solución del compuesto (150 mg) obtenido en la etapa 3–4 en cloroformo (4 ml) se añadieron acetona (70 μl), ácido acético (54 μl) y triacetoxiborhidruro de sodio (200 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se agitó. La capa de cloroformo se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (156 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39–7.28 (m, 5H), 5.39–5.29 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.42–3.28 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.96–2.82 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

Etapa 3–6

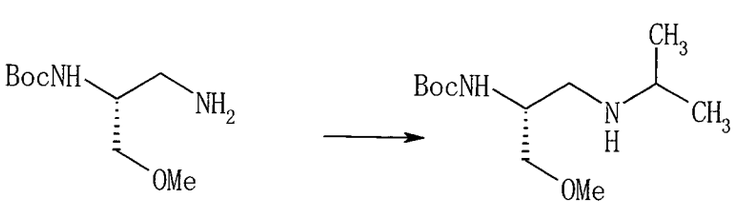


De la misma manera que en la etapa 2–9 y la etapa 2–11, el compuesto objeto (17.0 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo a partir del compuesto (156 mg) obtenido en la etapa 3–5. Para eliminar el grupo protector de amino (grupo benciloxicarbonilo) del compuesto obtenido en la etapa 3–5, se usó un método conocido de acuerdo con el grupo protector.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 8.84 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.47 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J = 13.5, 3.7 Hz), 4.22–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.6, 7.5 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 4

Etapa 4–1

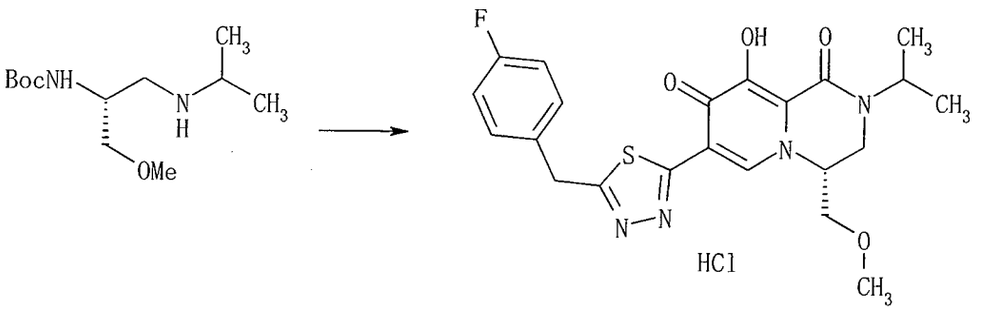


A una solución de éster ter–butílico de ácido (R)–1–aminometil–

2–metoxietilcarbámico (1.0 g) producido a partir de éster ter–butílico del ácido (S)–1–benciloximetil–2–hidroxietilcarbámico de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa 3–1 a etapa 3–3 en cloroformo (15 ml) se añadieron acetona (432 µl) y ácido acético (337 µl) bajo enfriamiento con hielo, el triacetoxiborhidruro de sodio (1.25 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa de cloroformo combinada se secó y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1 – 7:1) para dar el compuesto objeto (1.12 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.09–4.90 (m, 1H), 3.81–3.69 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 9.5, 4.0 Hz), 3.43–3.37 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.82–2.68 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

Etapa 4–2



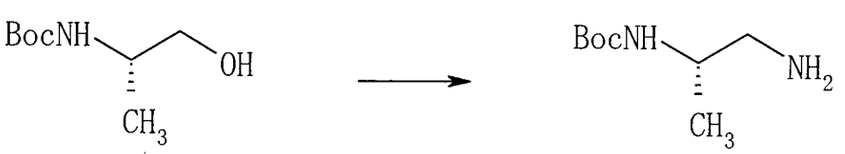
De la misma manera que en la etapa 2–9 y etapa 2–11 (reacciones conocidas de desprotección y condensación se pueden omitir de ser necesario), el compuesto objeto (10.8 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo a partir del compuesto (19.0 mg) obtenido en la etapa

4–1.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 5.01–4.93 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 4.1 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.8, 1.3 Hz), 3.65–3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

EJEMPLO 5

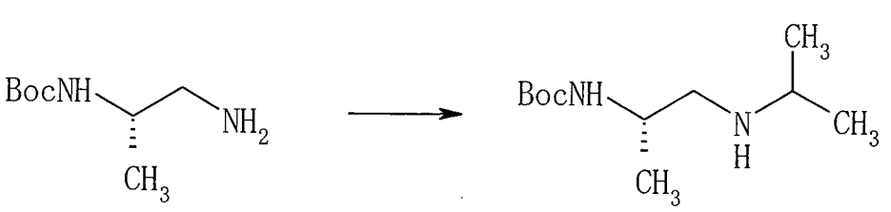
Etapa 5–1



De la misma manera que en la etapa 3–3, el compuesto objeto (1.0 g) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster ter–butílico del ácido (S)–2–hidroxi–1–metiletilcarbámico (1.4 g).

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 4.68–4.49 (m, 1H), 3.71–3.58 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H, J = 13.0, 4.9 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 13.0, 6.5 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.12 (d, 3H, J= 6.7 Hz).

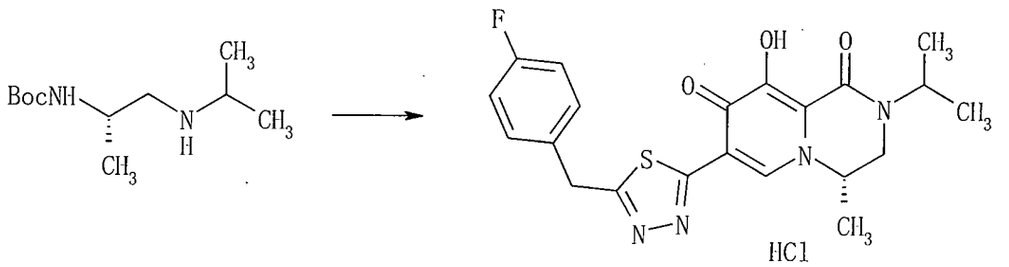
Etapa 5–2



De la misma manera que en la etapa 4–1, el compuesto objeto (180 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo a partir del compuesto (190 mg) obtenido en la etapa 5–1.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 4.91–4.66 (m, 1H), 3.81–3.66 (m, 1H), 2.81 (sep, 1H, J = 6.4 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 12.0, 4.9 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 12.0, 6.7 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.14 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.06 (d, 6H, J = 6.4 Hz).

Etapa 5–3

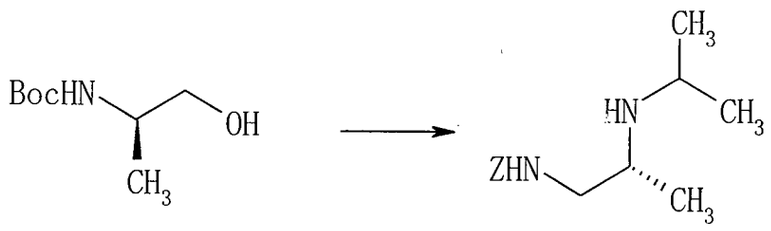


De la misma manera que en la etapa 2–9 y etapa 2–11, el compuesto objeto (27.5 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo a partir del compuesto (30.0 mg) obtenido en la etapa 5–2.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.81 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.92 (ddd, 1H, J = 6.8, 3.5, 2.2 Hz), 4.80 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H, J = 13.5, 3.5 Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 13.5, 2.2 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

EJEMPLO 6

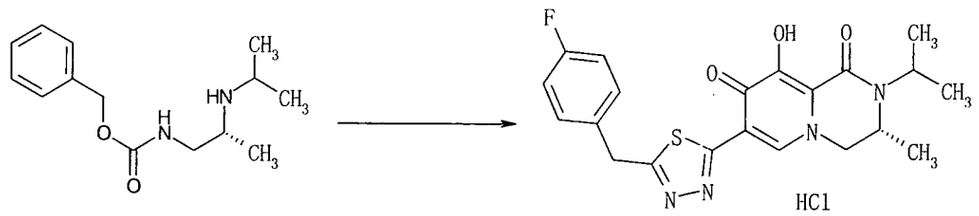
Etapa 6–1



De la misma manera que en la etapa 3–3 a etapa 3–5, el compuesto objeto (105 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster ter–butílico del ácido (R)–2–hidroxi–1–metiletilcarbámico (2.0 g).

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40–7.28 (m, 5H), 5.28 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.29–3.17 (m, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 2H), 1.04 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

Etapa 6–2



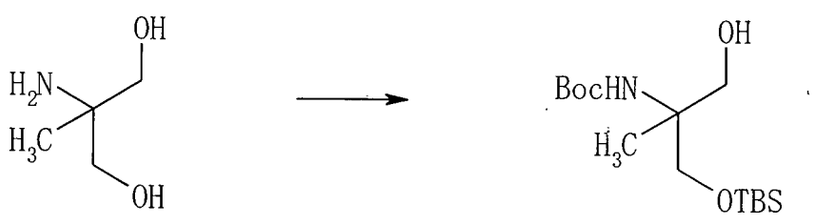
De la misma manera que en la etapa 2–9 y etapa 2–11 (reacciones conocidas de desprotección y condensación se pueden omitir de ser necesario), el compuesto objeto (16.6 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo a partir del compuesto (105 mg) obtenido en la etapa 6–1. Para eliminar el grupo protector de amino (grupo benciloxicarbonilo) del compuesto obtenido en la etapa 6–1, se usó un método conocido de acuerdo con el grupo protector.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.54 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44–7.38

(m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.62–4.53 (m, 1H), 4.51–4.44 (m, 3H), 4.32 (dd, 1H, J = 13.1, 3.4 Hz), 4.26–4.18 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

EJEMPLO 7

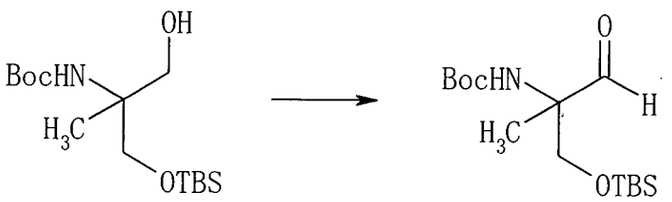
Etapa 7–1



El compuesto 2–amino–2–metil–1,3–propanodiol (20.0 g) se suspendió en tetrahidrofurano (400 ml) y se añadió dicarbonato de di–ter–butilo (41.6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. Dimetilformamida (200 ml) se añadió para disolver el concentrado nuevamente, se añadieron imidazol (13.0 g) y ter–butilclorodimetilsilano (29.3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El agua (500 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica se lavó con agua (400 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10) para dar el compuesto objeto (35.9 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.13 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.77 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 11.4, 4.2 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 3.55 (dd, 1H, J = 11.4, 8.4 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

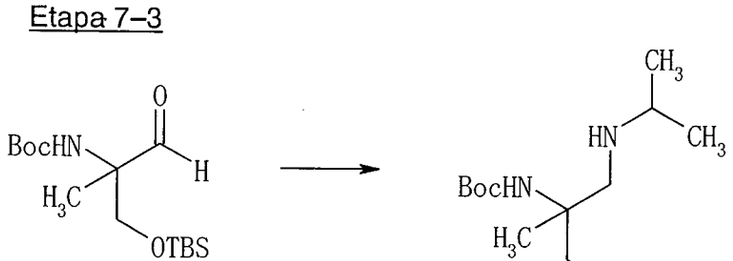
Etapa 7–2



A una solución del compuesto (15.5 g) obtenido en la etapa 7–1 en dimetilsulfóxido (120 ml) se añadieron trietilamina (8.12 ml) y un complejo de trióxido de azufre–piridina (11.9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (300 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (150 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (200 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20) para dar el compuesto objeto (11.0 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9.49 (s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.86–3.71 (br m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapa 7–3

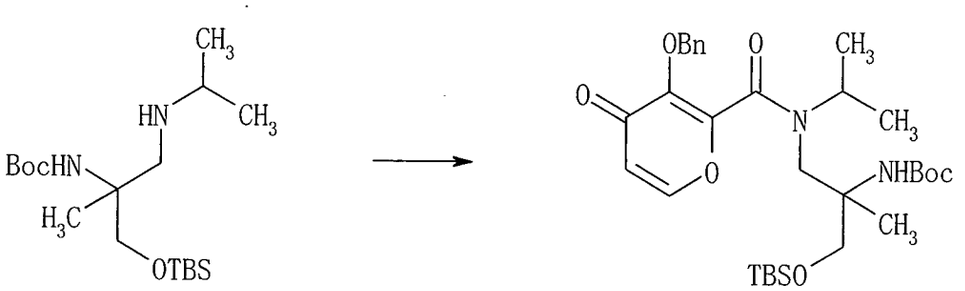


A una solución del compuesto (11.0 g) obtenido en la etapa 7–2 en cloroformo (110 ml) se añadieron isopropilamina (4.46 ml), ácido acético (2.97 ml) y triacetoxiborhidruro de sodio (11.6 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se dividió en solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (150 ml) y cloroformo (200 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (14.1 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.43 (br s, 1H), 3.73 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.58 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 2.80–2.66 (m, 2H), 2.55 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (br s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapa 7–4

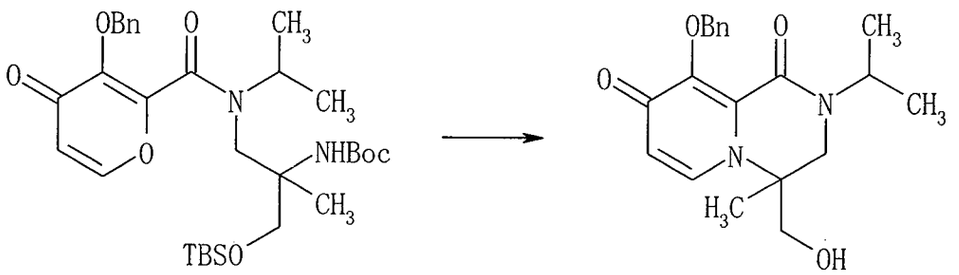


A una solución de ácido 3–benciloxi–4–oxo–4H–piran–2–carboxílico (5.00 g) en tolueno (100 ml) se añadieron trietilamina (3.40 ml) y cloruro de tionilo (1.78 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La sal precipitada se filtró, el filtrado se concentró y el concentrado se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Esta solución de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución del compuesto (10.3 g) obtenida en la etapa 7–3 y piridina (30 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se

concentró, se añadió tolueno y la mezcla se concentró. Esta operación se realizó dos veces. Una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (150 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para dar el compuesto objeto (9.65 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.74–7.66 (m, 1H), 7.46–7.28 (m, 5H), 6.50–6.42 (m, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.28–5.14 (m, 2H), 4.02–3.33 (m, 5H), 1.47–1.37 (m, 9H), 1.29–1.00 (m, 9H), 0.95–0.83 (m, 9H), 0.13–0.03 (m, 6H).

Etapa 7–5

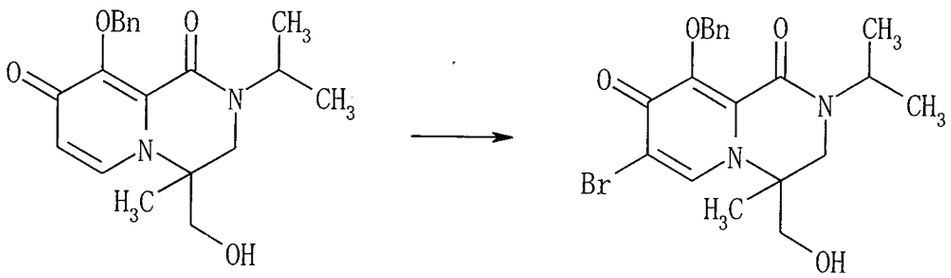


Al compuesto (9.65 g) obtenido en la etapa 7–4 se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Esto se concentró, etanol (400 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró. El agua (100 ml) se añadió y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo (200 ml, 100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1 – 20:1

– 10:1) para dar el compuesto objeto (2.20 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.52 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.37–7.22 (m, 3H), 6.25 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.79 (br s, 1H), 5.20 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.85 (sep, 1H, J = 6.5 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 3.35 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

Etapa 7–6

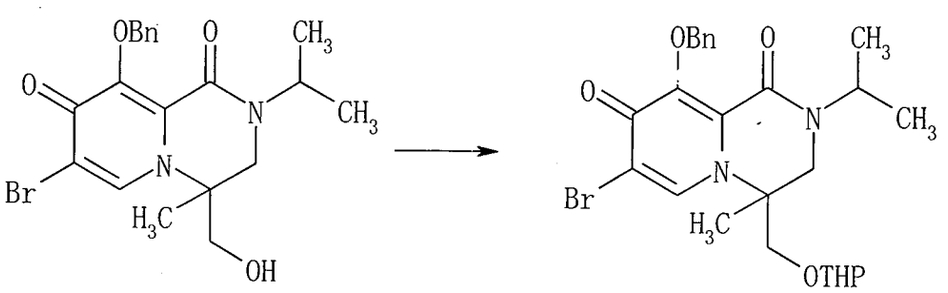


El compuesto (2.20 g) obtenido en la etapa 7–5, tribromuro de trimetilfenilamonio (3.48 g) e hidrógeno–carbonato de sodio (1.04 g) se disolvieron en 2:1 cloroformo–metanol (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (100 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (2.23 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 8.22 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.41–7.27 (m, 3H), 5.48 (br s, 1H), 5.10 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 5.03 (d, 1H, J =

10.2 Hz), 4.67 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 3.66 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.59 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.45 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 1.48 (s, 3H), 1,11 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

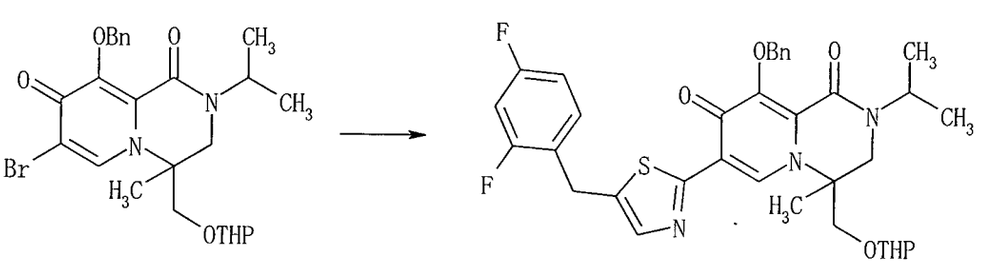
Etapa 7–7



A una solución del compuesto (2.12 g) obtenido en la etapa 7–6 en cloroformo (45 ml) se añadieron 3,4–dihidro–2H–pirano (882 µl) y ácido canforsulfónico (56 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto objeto (2.23 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.91–7.89 (m, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 3H), 5.41–5.36 (m, 1H), 5.27–5.17 (m, 1H), 5.02–4.92 (m, 1H), 4.61–4.48 (m, 1H), 3.92–3.81 (m, 1H), 3.79–3.27 (m, 5H), 1.78–1.48 (m, 9H), 1.20–1.14 (m, 6H).

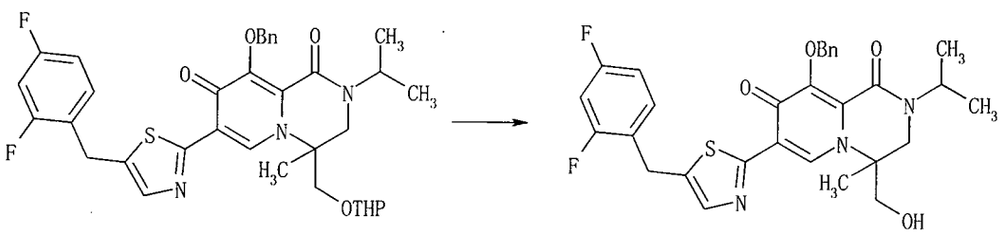
Etapa 7–8



El compuesto (250 mg) obtenido en la etapa 7–7, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (44 mg), tri(2–furil)fosfina (45 mg) y 5–(2,4–difluorobencil)–2–tributilstaniltiazol (835 mg) se disolvieron en dioxano (5.0 ml) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas a 110 °C durante 40 min. Esta operación se llevó a cabo dos veces usando las mismas cantidades y las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto objeto (682 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.78–8.74 (m, 1H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.37–7.17 (m, 4H), 6.86–6.71 (m, 2H), 5.52–5.46 (m, 1H), 5.34–5.25 (m, 1H), 5.03–4.93 (m, 1H), 4.62–4.53 (m, 1H), 4.20–4.14 (m, 2H), 4.02–3.87 (m, 1H), 3.77–3.43 (m, 5H), 3.36–3.26 (m, 1H), 1.78–1.42 (m, 8H), 1.21–1.13 (m, 6H).

Etapa 7–9

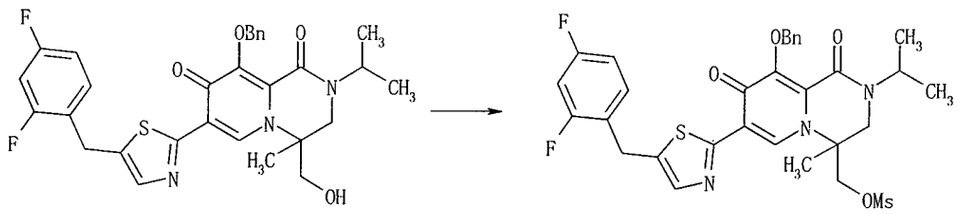


El compuesto (682 mg) obtenido en la etapa 7–8 se disolvió en tetrahidrofurano–metanol–agua (4:1:1, 6.0 ml). El ácido acético (2.0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió tolueno y la mezcla se concentró. Esta operación se llevó a cabo dos veces y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1) para dar el compuesto

objeto (390 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.66 (s, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36–7.25 (m, 3H), 7.24–7.15 (m, 1H), 6.84–6.75 (m, 2H), 5.40 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.93 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.51 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.25 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1.65 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

Etapa 7–10

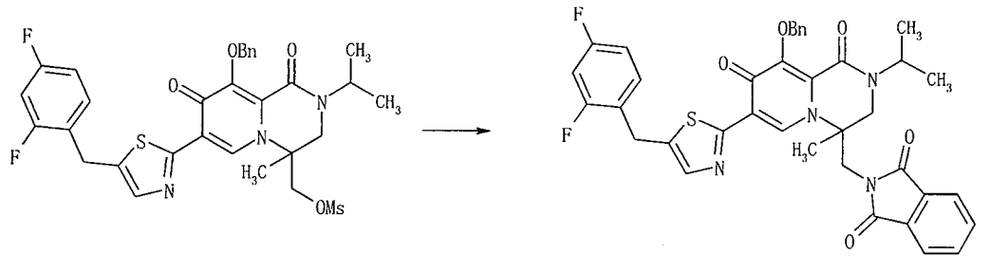


A una solución del compuesto (250 mg) obtenido en la etapa 7–9 en cloroformo (5.0 ml) se añadieron trietilamina (93 μl) y cloruro de metansulfonilo (41 μl) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Trietilamina (93 μl) y cloruro de metansulfonilo (41 μl) se añadieron y la mezcla se agitó luego a 0 °C durante 1 h. Una solución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio (20 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con cloroformo (40 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (20 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (295 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7.68–7.61 (m, 4H), 7.40–7.20 (m, 4H), 6.92–6.82 (m, 2H), 5.45 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.98 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.80 (br s, 1H), 4.50 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.58 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.37 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.20 (br s, 3H), 1.85 (s,

3H), 1.22 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

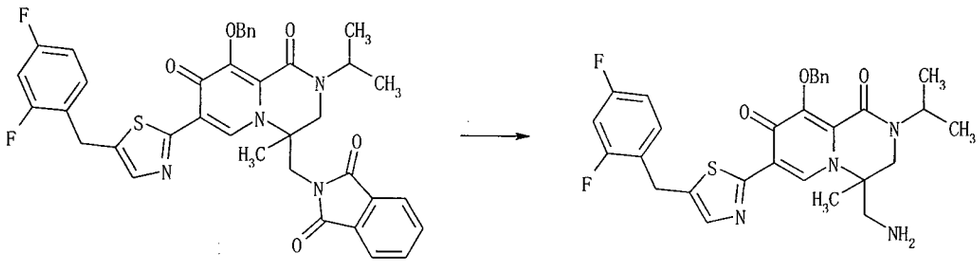
Etapa 7–11



El compuesto (30 mg) obtenido en la etapa 7–10 y ftalimida de potasio (26 mg) se disolvieron en dimetilformamida (1.0 ml) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 2 h. Esta operación se llevó a cabo dos veces más usando el compuesto (115 mg) obtenido en la etapa 7–10, se combinaron la ftalimida de potasio (100 mg) y la dimetilformamida (4.0 ml) y todas las mezclas de reacción. El agua (30 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (30 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (30 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto objeto (277 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.45 (s, 1H), 7.91–7.58 (m, 7H), 7.40–7.14 (m, 4H), 6.85–6.76 (m, 2H), 5.60 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.31 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.07 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 4.12 (s, 2H), 3.88 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.58 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.47 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1.78 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

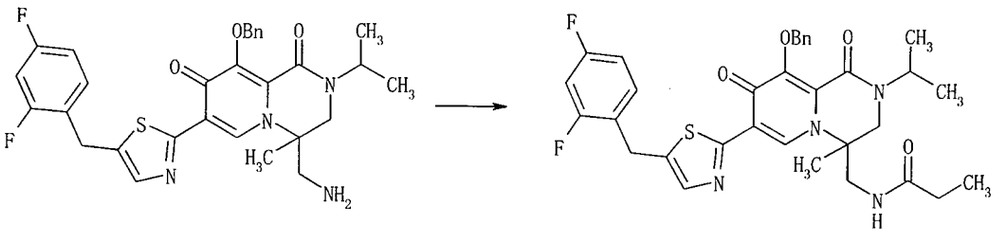
Etapa 7–12



A una solución del compuesto (277 mg) obtenido en la etapa 7–11 en 1:1 etanol–tolueno (6.0 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (60 µl) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Por otra parte, monohidrato de hidrazina (60 µl) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1 – 20:1) para dar el compuesto objeto (104 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.71 (s, 1H), 7.71–7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.25–7.16 (m, 1H), 6.85–6.76 (m, 2H), 5.53 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.26 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.97 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.18 (s, 2H), 3.51 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.32 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.05 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.98 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

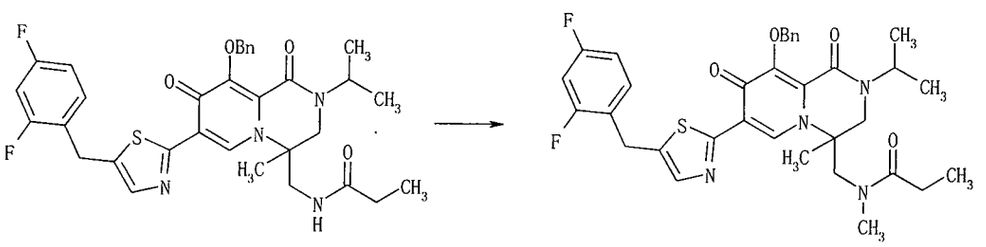
Etapa 7–13



A una solución del compuesto (20.0 mg) obtenido en la etapa 7–12 en cloroformo (400 μl) se añadieron trietilamina (9.9 μl) y cloruro de propionilo (4.8 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción obtenida se purificó directamente por cromatografía en capa fina de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (14.2 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.58 (s, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 3H), 7.25–7.17 (m, 1H), 6.86–6.78 (m, 2H), 6.21 (br s, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.96 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.76 (dd, 1H, J = 14.7, 7.1 Hz), 3.55 (dd, 1H, J = 14.7, 6.4 Hz), 3.39 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.35 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.28 (dt, 2H, J = 14.5, 6.6 Hz), 1.61 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.7 Hz).

Etapa 7–14

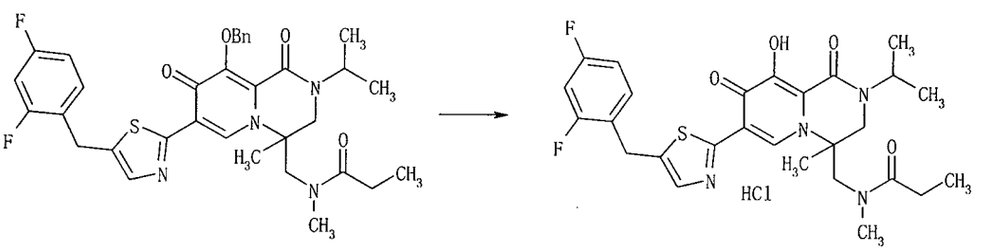


A una solución del compuesto (14.0 mg) obtenido en la etapa 7–

13 en tetrahidrofurano (1.0 ml) se añadieron cantidades en exceso de yodometano y ter–butóxido de potasio a 0 °C (hasta la desaparición de los materiales de partida). La mezcla de reacción obtenida se purificó directamente por cromatografía en capa fina de gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para dar el compuesto objeto (5.6 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.60 (s, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 1H), 6.86–6.77 (m, 2H), 5.58 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.98 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.28 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.47 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.32 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 2.54 (s, 3H), 2.37 (dq, 1H, J = 15.5, 7.0 Hz), 2.30 (dq, 1H, J = 15.5, 7.0 Hz), 1.69 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Etapa 7–15



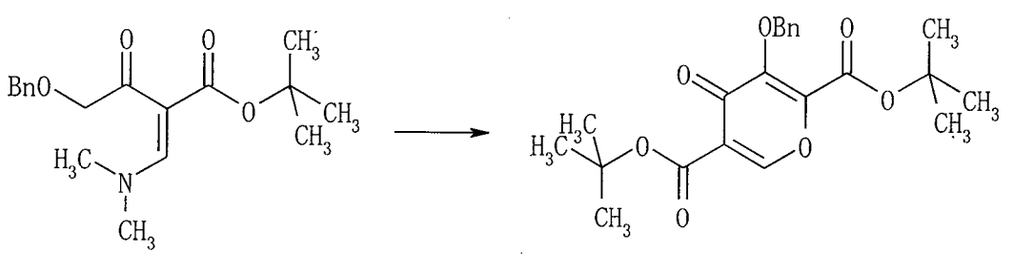
El compuesto (5.6 mg) obtenido en la etapa 7–14 se disolvió en ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró, se añadió cloroformo y la mezcla se concentró. Se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo y la mezcla se concentró. La cristalización en acetato de etilo–hexano dio el compuesto objeto (3.2 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 13.18 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (s,

1H), 7.44 (td, 1H, J = 8.8, 6.7 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.80 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.83 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.77 (s, 3H), 2.16–2.03 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.69 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

EJEMPLO 8

Etapa 8–1

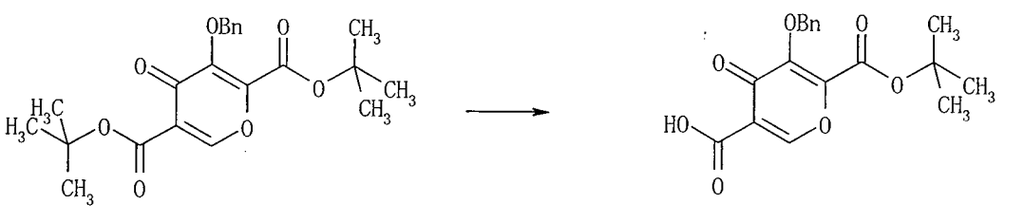


Bajo nitrógeno, una solución 1.6 M de hexametildisilazida de litio–THF (11.73 ml) en THF (100 ml) se enfrió hasta –78 °C y una solución del compuesto (5 g) obtenido en la etapa 2–2 en THF (15 ml) se añadió gota a gota durante 2 min bajo agitación. Después de agitar durante 13 min, se agregó cloroglioxilato de ter–butilo (3.58 ml) de una vez. Después de agitar durante 25 min, solución saturada acuosa de hidrógeno–sulfato de potasio y acetato de etilo se añadieron y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró una vez. Tolueno (100 ml) y trietilamina (10 ml) se añadieron y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente y se concentró 30 min más tarde. La operación antes mencionada se repitió una vez más y ambas se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 – 1:6) para dar el compuesto objeto (4.496 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.37 (s, 1H), 7.52–7.49 (m, 2H), 7.39–7.29 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

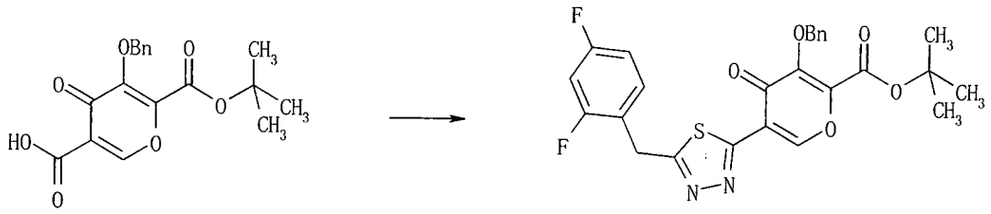
Etapa 8–2



A una solución del compuesto (4.49 g) obtenido en la etapa 8–1 en dioxano (5 ml) se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/dioxano (20 ml) con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, una solución de acetato de etilo/hexano (1:4) se añadió y la mezcla se lavó en suspensión. El residuo se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objeto (3.30 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.41–7.34 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

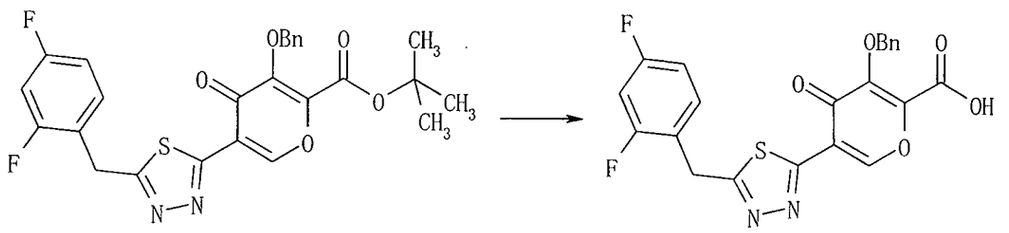
Etapa 8–3



A una solución del compuesto (1 g) obtenido en la etapa 8–2 en tolueno (20 ml)/cloroformo (5 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0.326 ml) y dimetilformamida (0.01 ml) bajo agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, THF (20 ml) se añadió y la mezcla se enfrió hasta –78 °C bajo nitrógeno. Trietilamina (1.21 ml) e hidrazida de ácido (2,4–difluorofenil)tioacético (555 mg) se añadieron y la temperatura de la mezcla se elevó lentamente. Después de 25 min, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Al residuo se añadió ácido acético (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 – 1:4) para dar el compuesto objeto (112 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9.05 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.39–7.18 (m, 5H), 6.91–6.80 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

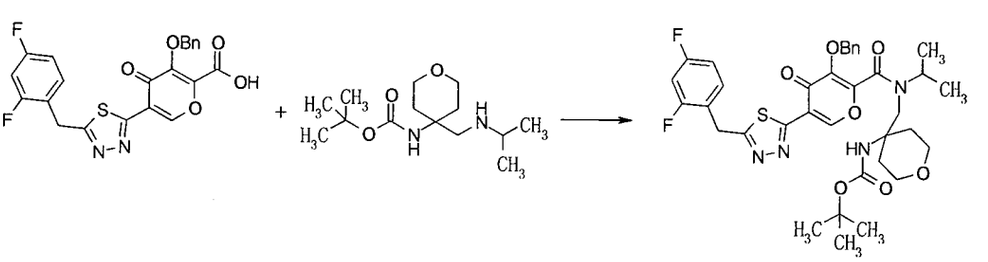
Etapa 8–4



Una solución del compuesto (1.01 g) obtenido en la etapa 8–3 en ácido fórmico (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, solución de acetato de etilo/hexano (1:4) se añadió y la mezcla se lavó en suspensión. Los cristales se recolectaron por filtración. El licor madre se concentró, se añadió ácido fórmico (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, una solución de acetato de etilo/hexano (1:4) se añadió y la mezcla se lavó en suspensión. Los cristales se recolectaron por filtración. Ambos cristales se combinaron y se secaron para dar el compuesto objeto (238 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9.13 (s, 1H), 7.43–7.18 (m, 6H), 6.93–6.79 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).

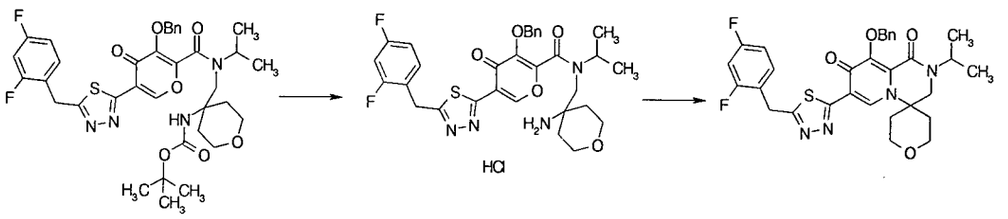
Etapa 8–5



A una solución del compuesto (69 mg) obtenido en la etapa 8–4 en N,N–dimetilformamida (1.5 ml) se añadieron hexafluorofosfato de O–(7–

azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio (HATU) (86 mg), 1–hidroxi–7–azabenzotriazol (HOAt) (31 mg), trietilamina (1.1 ml) y éster ter–butílico del ácido [4–(isopropilaminometil)tetrahidropiran–4–il]carbámico (49 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio, se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (18 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

Etapa 8–6

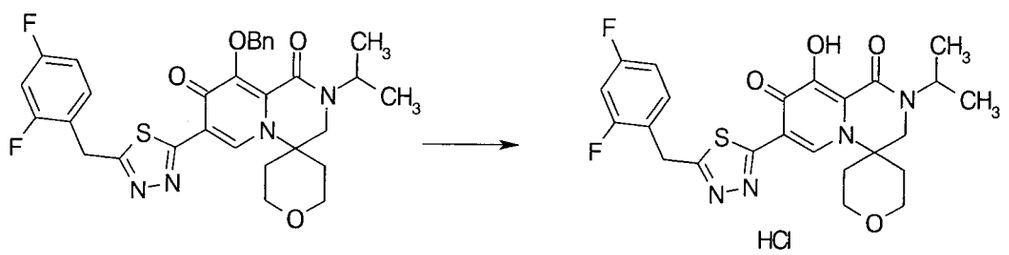


Al compuesto (18 mg) obtenido en la etapa 8–5 se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/dioxano (1 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró, 2–propanol (6 ml), agua (0.6 ml) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (0.6 ml) se añadieron y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente una vez, se dejó reposar durante la noche y se volvió a agitar con calentamiento a 100 °C durante 8 h. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en capa

fina de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (10 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 9.05 (s, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 4H), 6.88–6.81 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.97 (sep, 1H, J = 7.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.11–4.04 (m, 2H), 3.74–3.65 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.45–2.36 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 7.0 Hz).

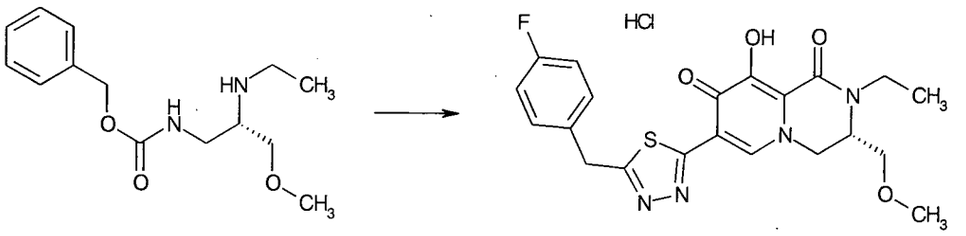
Etapa 8–7



El compuesto (10 mg) obtenido en la etapa 8–6 se disolvió en ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 min. Se concentró una solución de ácido trifluoroacético, se añadió solución 4N de ácido clorhídrico/dioxano y la mezcla se concentró. El tolueno se añadió y la mezcla se concentró. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo (0.5 ml)–hexano (2 ml) para dar el compuesto objeto (4.7 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 13.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.09 (m, 1H), 4.83 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.80–3.73 (m, 2H), 2.31–2.22 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz).

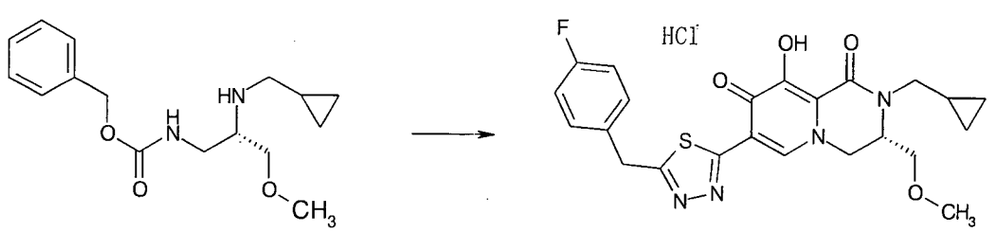
EJEMPLO 9



De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector) y etapa 2–11, el compuesto objeto (18.0 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((S)–2–etilamino–3–metoxipropil)carbámico (80 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.64–12.34 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.64 (dd, 1H, J = 13.4, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.42 (dd, 1H, J = 13.4, 4.4 Hz), 4.17–4.11 (m, 1H), 3.86 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 10.4, 4.9 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 10.4, 6.3 Hz), 3.27 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

EJEMPLO 10

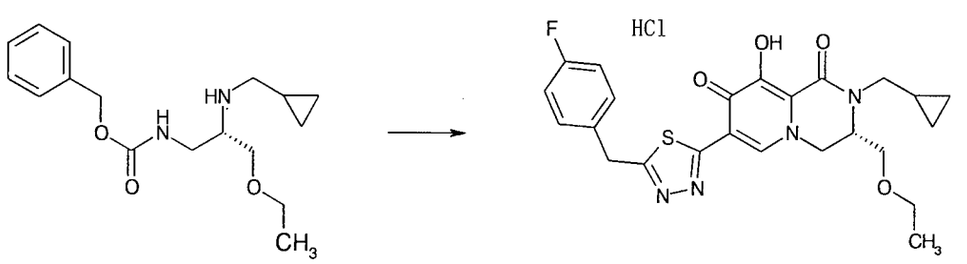


De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector)

y etapa 2–11, el compuesto objeto (10.7 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((S)–2–ciclopropilmetilamino–3–metoxipropil)carbámico (36 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.46 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H, J = 13.7, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.45 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 4.27–4.20 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.58 (dd, 1H, J = 10.3, 4.8 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 10.3, 6.5 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.21–1.10 (m, 1H), 0.59–0.47 (m, 2H), 0.44–0.36 (m, 1H), 0.36–0.27 (m, 1H).

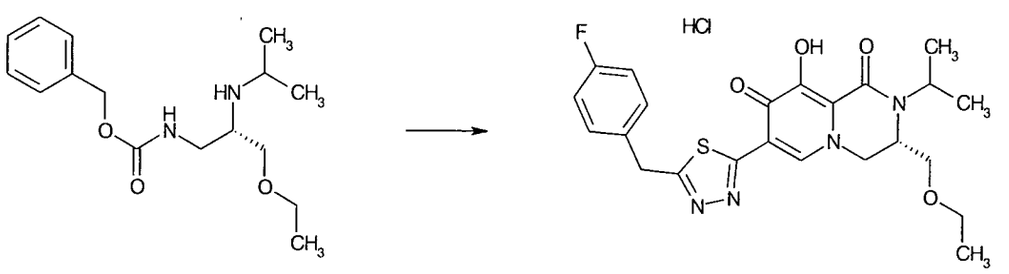
EJEMPLO 11



De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector) y etapa 2–11, el compuesto objeto (32.0 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((S)–2–ciclopropilmetilamino–3–etoxipropil)carbámico (295 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.50 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J=12.3 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.46–4.42 (m, 1H), 4.22–4.19 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H, J=14.2, 7.2 Hz), 3.61 (dd, 1H, J=10.4, 4.4 Hz), 3.55 (dd, 1H, J=10.4, 6.2 Hz), 3.40–3.32 (m, 2H), 3.21 (dd, 1H, J=14.2, 7.0 Hz), 0.94 (t, 3H, J=7,0 Hz), 0.54–0.46 (m, 2H), 0.41–0.37 (m, 1H), 0.33–0.27 (m, 1H).

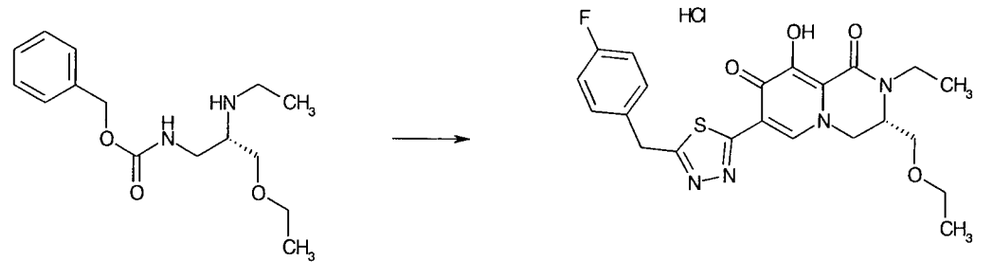
EJEMPLO 12



De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector) y etapa 2–11, el compuesto objeto (35.0 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((S)–3–etoxi–2–isopropilaminopropil)carbámico (230 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.40 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 4.67, (d, 1H, J=11.9 Hz), 4.51–4.47 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J=13.3, 3.9 Hz), 4.20–4.16 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, J=10.5, 4.1 Hz), 3.45–3.32 (m, 3H), 1.30 (d, 3H, J=4.6 Hz), 1.28 (d, 3H, J=4.6 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.0 Hz).

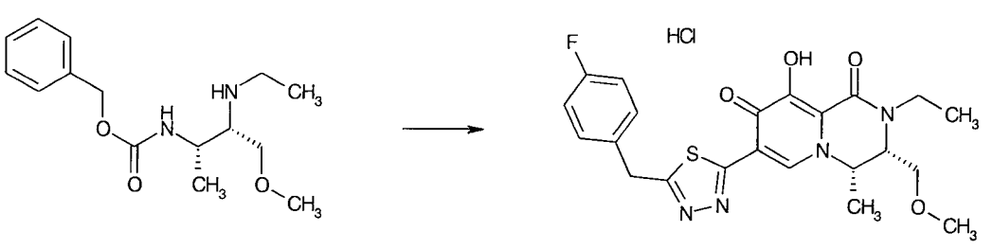
EJEMPLO 13



De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector) y etapa 2–11, el compuesto objeto (37.0 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((S)–3–etoxi–2–etilaminopropil)carbámico (250 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.50 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 4.67, (dd, 1H, J=13.5, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J=13.5, 4.2 Hz), 4.14–4.11 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 2H), 3.41–3.34 (m, 2H), 3.31–3.23 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.0Hz).

EJEMPLO 14

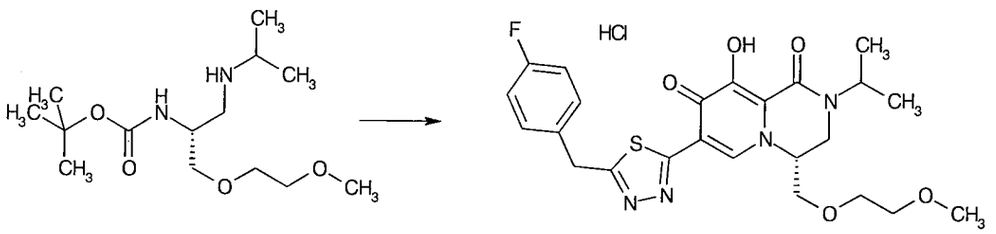


De la misma manera que en la etapa 2–9 (el grupo protector de amino se eliminó por un método conocido de acuerdo con el grupo protector)

y etapa 2–11, el compuesto objeto (32.9 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster bencílico del ácido ((1S,2S)–2–etilamino–3–metoxi–1–metilpropil)carbámico (51 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 4.77–4.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (q, 1H, J=4.0 Hz), 3.92–3.84 (m, 1H), 3.59 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.33–3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.1 Hz).

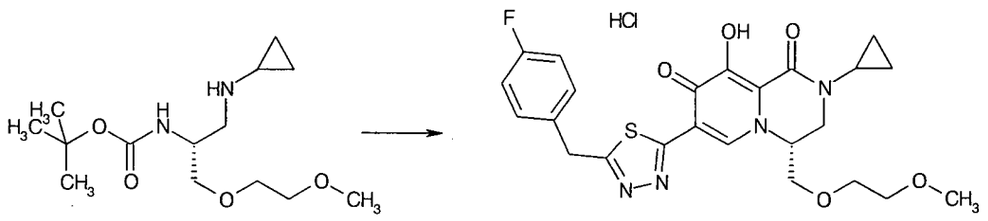
EJEMPLO 15



De la misma manera que en la etapa 2–9 y etapa 2–11, el compuesto objeto (6.2 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster ter–butílico del ácido [(R)–2–isopropilamino–1–((2–metoxietoxi)metil)etil]carbámico ester (19.3 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 4.1 Hz), 3.78–3.68 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 10.4, 7.7 Hz), 3.58–3.45 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

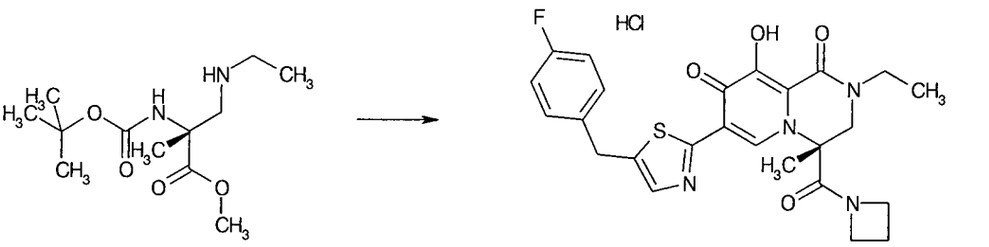
EJEMPLO 16



De la misma manera que en la etapa 2–9 y etapa 2–11, el compuesto objeto (10.7 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster ter–butílico del ácido [(R)–2–ciclopropilamino–1–((2–metoxietoxi)metil)etil]carbámico (16 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 8.81 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.92–4.84 (br m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09–3.99 (m, 1H), 3.74–3.57 (m, 3H), 3.56–3.44 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.13 (s, 3H), 2.94–2.84 (m, 1H), 0.97–0.67 (m, 4H).

EJEMPLO 17



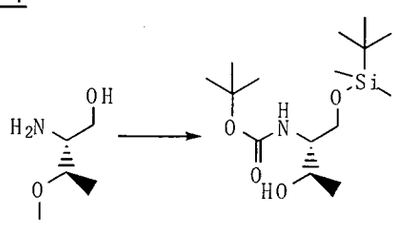
De la misma manera que en la etapa 2–9 a etapa 2–11, el compuesto objeto (39 mg) descrito en el esquema antes mencionado se obtuvo de éster metílico del ácido (R)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–

etilamino–2–metilpropiónico (60 mg) que se puede obtener de un compuesto disponible comercialmente por un método conocido.

^{1}H–NMR (DMSO–d_6) δ: 12.69 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.18–4.13 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.89 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.87–3.80 (m, 2H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.54–3.44 (m, 2H), 2.12–2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, J=7.2 Hz).

EJEMPLO 340

Etapa 340–1

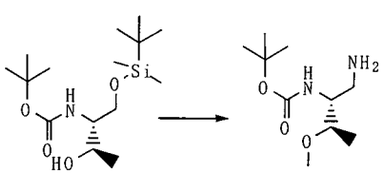


A una solución de L–treoninol (2.05 g) en cloroformo (14 ml) se añadieron dicarbonato de di–ter–butilo (4.26 g) y solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se dejó reposar durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (40 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, imidazol (2.97 g) y ter–butilclorodimetilsilano (1.49 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10 – 1:3) para dar el compuesto objeto (2.39 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 5.18 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.18–4,14 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H, J = 10.4, 3.3 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 10.4, 2.6 Hz), 3.48–3.45 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

Etapa 340–2

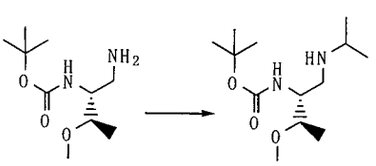


A una solución del compuesto (2.39 g) obtenida en la etapa 340–1 en tolueno (12 ml) se añadieron hidrógeno–sulfato de tetrabutilamonio (76 mg), solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (8 ml) y metilsulfato (922 μl) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (8.16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. El agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Tolueno se añadió y la mezcla se concentró nuevamente. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron ftalimida (1.85 g) y trifenilfosfina (3.30 g), solución 2.2 M de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (5.05 ml) se añadió

gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10 – 1:2). El sólido obtenido se disolvió en etanol (60 ml)–tolueno (60 ml), monohidrato de hidrazina (2.05 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró. Tolueno se añadió al residuo y el sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto objeto (1.54 g) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 4.82 (br s, 1H), 3.52–3.45 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.81 (dd, 2H, J = 13.0, 6.0 Hz), 2.76 (dd, 2H, J = 13.0, 7.1 Hz), 1.51 (br s, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.2 Hz).

Etapa 340–3

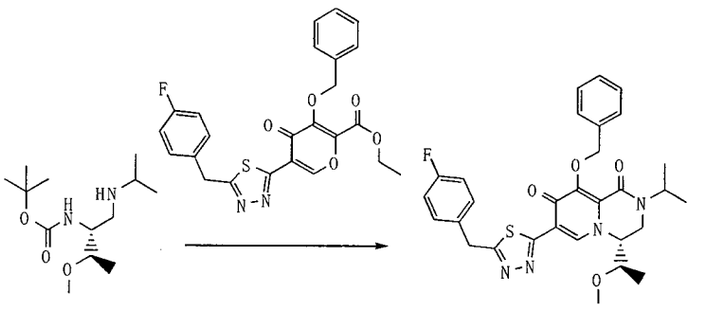


A una solución del compuesto (187 mg) obtenido en la etapa 340–2 en cloroformo (3 ml) se añadieron acetona (76 μl), ácido acético (59 μl) y triacetoxiborhidruro de sodio (218 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio se añadió y la mezcla se agitó. La capa de cloroformo se secó y se concentró para dar el compuesto objeto (190 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 4.84 (br s, 1H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.32 (s,

3H), 2.83–2.66 (m, 3H), 1.51 (br s, 1H), 1.14 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

Etapa 340–4

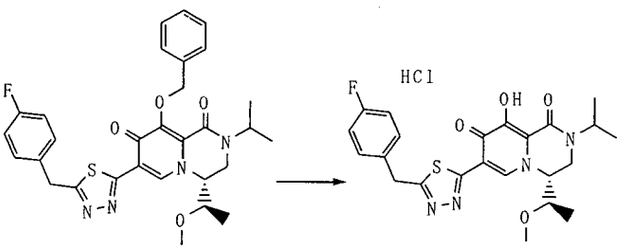


El compuesto (190 mg) obtenido en la etapa 340–3 se disolvió en ácido trifluoroacético (2.0 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 min. Se concentró la solución de ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano (1.58 ml) y diisopropiletilamina (636 µl) se añadieron para dar una solución. A una solución del compuesto (75 mg) obtenido en la etapa 2–5 en tetrahidrofurano (500 µl) se añadió la solución antes mencionada (634 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Tolueno (6 ml) y 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (250 µl) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 min. El ácido acético (750 µl) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno–carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 15:1) para dar el compuesto objeto (73 mg)

descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 8.65 (s, 1H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 5H), 7.04–6.98 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 4.94 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.43 (s, 2H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, J = 14.2, 3.9 Hz), 3.47 (dq, 1H, J = 8.8, 6.0 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 14.2, 1.5 Hz), 3.15 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

Etapa 340–5



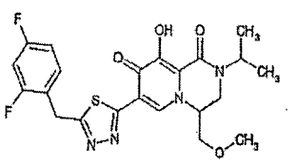
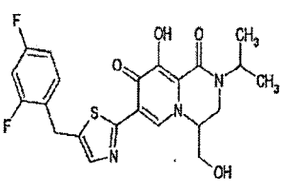
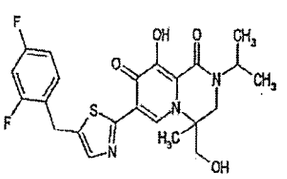
El compuesto (72 mg) obtenido en la etapa 340–4 se disolvió en ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de ácido trifluoroacético se concentró, el tolueno se añadió y la mezcla se concentró. Acetato de etilo, solución 4N de ácido clorhídrico/acetato de etilo y hexano se añadieron para permitir la cristalización para dar el compuesto objeto (65 mg) descrito en el esquema antes mencionado.

^{1}H–NMR (DMSO–D_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.65 (ddd, 1H, J = 8.2, 4.1, 0.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, J = 14.0, 4.1 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 14.0, 0.9 Hz), 3.52 (dq, 1H, J = 8.2, 6.2 Hz), 3.03 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

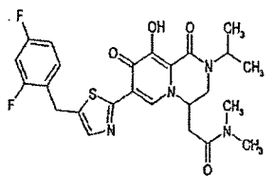
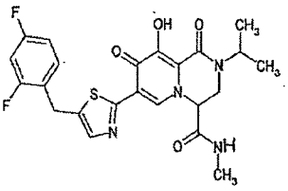
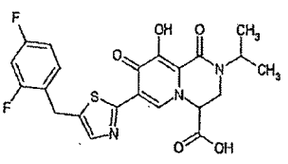
Los compuestos de los Ejemplos 18 a 465 mostrados en los

siguientes cuadros fueron producidos de la misma manera que en los ejemplos 1 a 17 y 340 antes mencionados, o usando otros métodos convencionales de ser necesario. Las fórmulas estructurales y los datos de propiedad de los compuestos de los ejemplos 18 a 465 se muestran en los siguientes cuadros.

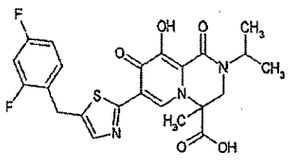
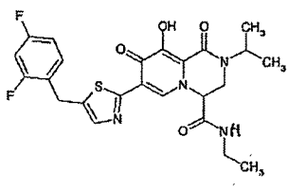
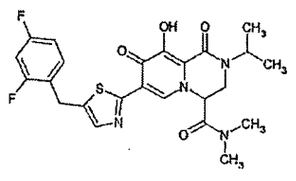
CUADRO 1-1

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
18		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.8, 6.7 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6 0.9 Hz), 5.01-4.93 (br m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.9, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.9, 1.4 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.2, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
19		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.8, 6.8 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.6, 9.7, 2.9 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.9, 1.0 Hz), 4.75 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.69-4.59 (br m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H, J = 13.5, 3.7 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 13.5, 1.5 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 11.7, 5.3 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 11.7, 8.6 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
20		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.11 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.8 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.8, 0.9 Hz), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.89 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.58 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

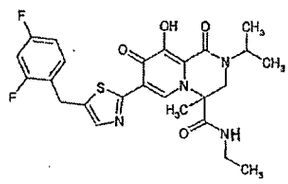
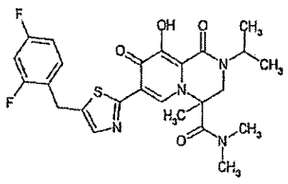
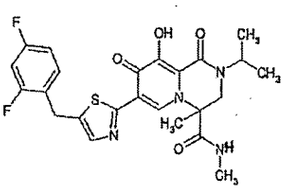
CUADRO 1-2

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
21		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.33–7.20 (m, 1H), 7.11–7.02 (m, 1H), 5.11–5.02 (m, 1H), 4.84–4.73 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87–3.73 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
22		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.37 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.6, 6.5 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.8 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.8, 0.9 Hz), 5.52–5.46 (br m, 1H), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 13.9, 2.1 Hz), 3.94 (dd, 1H, J = 13.9, 3.5 Hz), 2.61 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
23		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (td, 1H, J = 8.8, 7.1 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.6, 9.7, 2.4 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.4, 0.9 Hz), 5.71–5.66 (br m, 1H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H, J = 13.5, 2.6 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 13.5, 4.0 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

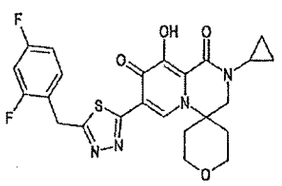
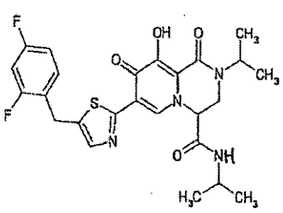
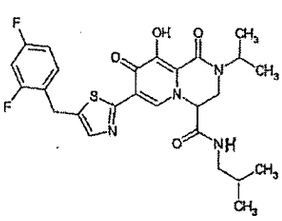
CUADRO 1-3

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
24		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.90 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (td, 1H, J = 9.0, 7.3 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.8, 9.3, 2.4 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 9.0, 2.4, 1.0 Hz), 4.72 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.05 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 1.92 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
25		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.39 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 5.50-5.43 (br m, 1H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H, J = 13.9, 1.6 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 13.9, 3.7 Hz), 3.09 (qd, 2H, J = 7.4, 5.4 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
26		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.32 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 1.2 Hz), 6.05-6.00 (br m, 1H), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 14.4, 1.4 Hz), 3.17 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.98 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

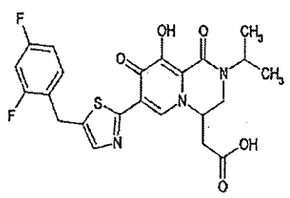
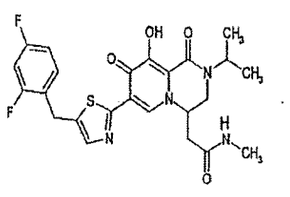
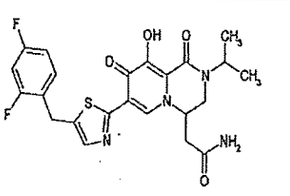
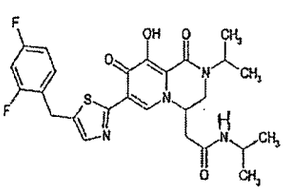
CUADRO 1-4

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
27		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.44 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.7 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.7, 0.9 Hz), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.08 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 3.17-2.98 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
28		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.7, 2.8 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.8, 0.9 Hz), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.93 (br s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
29		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (q, 1H, J = 4.2 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.44 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.05 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.59 (d, 3H, J = 4.2 Hz), 1.92 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

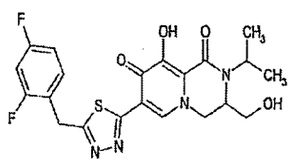
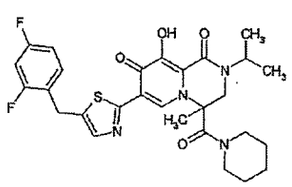
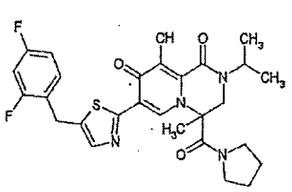
CUADRO 1-5

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
30		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.17 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.5, 6.9 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.5, 9.3, 2.4 Hz), 7.11 (tdd, 1H, J = 8.5, 2.4, 1.2 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.88–3.81 (m, 2H), 3.74–3.66 (m, 2H), 2.98 (ddt, 1H, J = 7.3, 6.9, 4.0 Hz), 2.28–2.19 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 0.93–0.80 (m, 4H).
31		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.6, 6.5 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 0.9 Hz), 5.46–5.41 (br m, 1H), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H, J = 14.0, 1.9 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 14.0, 3.6 Hz), 3.85–3.74 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 7.0 Hz).
32		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (dd, 1H, J = 6.2, 5.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.8 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.8, 1.2 Hz), 5.51–5.46 (br m, 1H), 4.68 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 14.1, 2.1 Hz), 3.94 (dd, 1H, J = 14.1, 3.6 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J = 12.8, 6.6, 6.2 Hz), 2.78 (ddd, 1H, J = 12.8, 6.6, 5.7 Hz), 1.67 (sep, 1H, J = 6.5 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.83 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.82 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

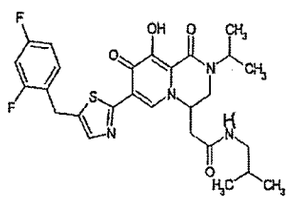
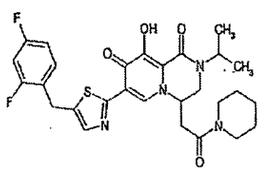
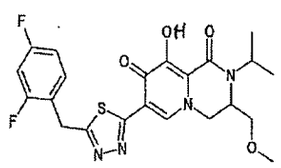
CUADRO 1-6

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
33		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.33–7.20 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 5.16–5.04 (m, 1H), 4.84–4.71 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89–3.68 (m, 2H), 2.92–2.64 (m, 2H), 1.15 (t, 6H, J = 6.3 Hz).
34		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.64 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95–7.87 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 1H), 7.33–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.08–4.99 (m, 1H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88–3.65 (m, 2H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.45 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz).
35		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.58 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.38 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.07–4.97 (m, 1H), 4.85–4.73 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91–3.65 (m, 2H), 2.71–2.51 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz).
36		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.48–7.39 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.05–4.94 (m, 1H), 4.86–4.74 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.88–3.60 (m, 3H), 2.70–2.46 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.92 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.69 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

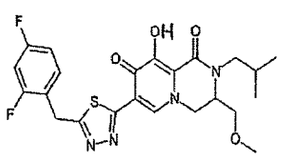
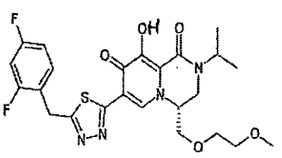
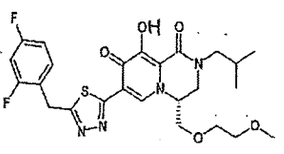
CUADRO 1-7

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
37		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.80 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.67 (dd, 1H, J = 13.2, 1.4 Hz), 4.51 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J = 13.2, 3.5 Hz), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, J = 11.5, 3.5 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 11.5, 8.1 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
38		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.97 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.03 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.56–3.35 (br m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.59–1.50 (br m, 2H), 1.49–1.40 (br m, 4H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
39		—	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.64–3.54 (br m, 1H), 3.42–3.32 (br m, 1H), 3.32–3.22 (br m, 1H), 3.15–3.05 (br m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94–1.82 (br m, 1H), 1.79–1.57 (br m, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

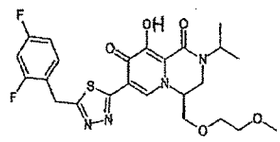
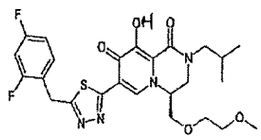
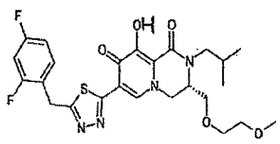
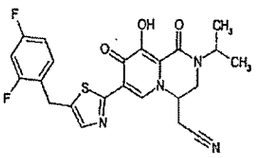
CUADRO 1-8

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
40		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.92–12.53 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 1H), 5.10–4.98 (m, 1H), 4.86–4.75 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.75–3.67 (m, 1H), 2.92–2.82 (m, 1H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.61–2.48 (m, 2H), 1.44–1.30 (m, 1H), 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.54 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.50 (d, 3H, J = 7.2 Hz).
41		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.88–12.50 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 5.11–5.03 (m, 1H), 4.84–4.73 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88–3.73 (m, 2H), 3.54–3.19 (m, 4H), 2.87 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 1.59–1.43 (m, 2H), 1.42–1.29 (m, 4H), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
42		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.45 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.4, 1.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.47 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 13.4, 3.7 Hz), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.2, 7.4 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

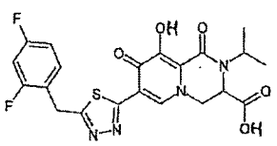
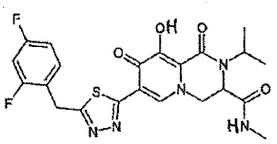
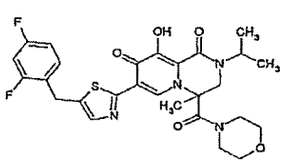
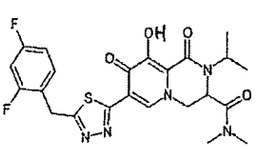
CUADRO 1-9

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
43		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.54 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H, J = 13.4, 1.4 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.47 (dd, 1H, J = 13.4, 4.3 Hz), 4.10–4.04 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 13.3, 8.0 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 10.4, 5.1 Hz), 3.49 (dd, 1H, J = 10.4, 6.3 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H, J = 13.3, 7.1 Hz), 2.08 (ddsep, 1H, J = 8.0, 7.1, 6.7 Hz), 0.95 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
44		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.84 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.99–4.90 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.93–3.60 (m, 4H), 3.58–3.44 (m, 2H), 3.33 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
45		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.97–4.86 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.80–3.66 (m, 3H), 3.59–3.46 (m, 3H), 3.36–3.31 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H, J = 7.1, 12.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.00 (sept, 1H, J = 6.6 Hz), 0.91 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

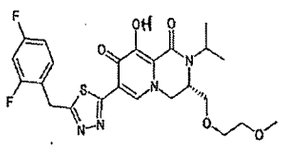
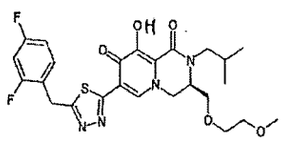
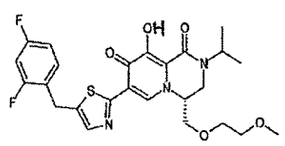
CUADRO 1-10

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
46		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.99–4.90 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.93–3.60 (m, 4H), 3.58–3.44 (m, 2H), 3.33 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
47		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.97–4.86 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.80–3.66 (m, 3H), 3.59–3.46 (m, 3H), 3.36–3.31 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H, J = 7.1, 12.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.00 (sept, 1H, J = 6.6 Hz), 0.91 (d, 6H, J = 6.6 Hz).
48		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.55 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.53–4.45 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 13.4, 7.9 Hz), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.50–3.39 (m, 2H), 3.30–3.24 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.14–2.01 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
49		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.73 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51–7.42 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.27–5.17 (m, 1H), 4.85–4.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96–3.65 (m, 2H), 3.34–3.20 (m, 2H), 1.20 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

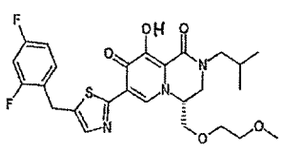
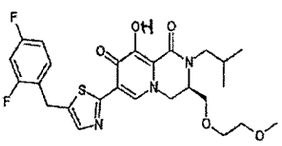
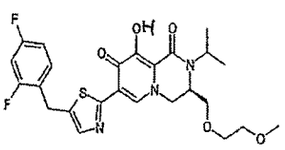
CUADRO 1-11

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
50		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.38 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 1H), 5.00–4.91 (m, 2H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.52 (dd, 1H, J = 13.6, 3.9 Hz), 4.48 (s, 2H), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
51		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (q, 1H, J = 4.6 Hz), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.33–7.24 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 4.76 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 4.73 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.54 (dd, 1H, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.48 (s, 2H), 2.60 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
52		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.95 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.6, 6.7 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 0.9 Hz), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.02 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.60–3.41 (br m, 8H), 1.91 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
53		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.57 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.80 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.52–4.46 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

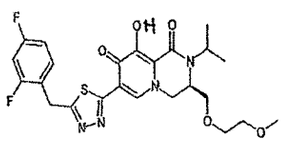
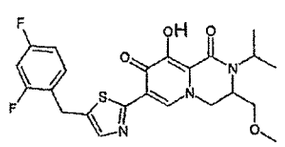
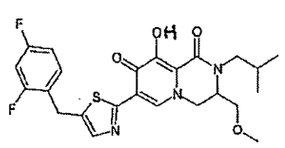
CUADRO 1-12

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
54		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 4.69–4.61 (m, 1H), 4.53–4.43 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 7.2, 13.4 Hz), 4.23–4.14 (m, 1H), 3.51–3.40 (m, 4H), 3.33–3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
55		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.55 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.53–4.45 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 13.4, 7.9 Hz), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.50–3.39 (m, 2H), 3.30–3.24 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.14–2.01 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
56		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.70 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 4.93–4.87 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.56–3.45 (m, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

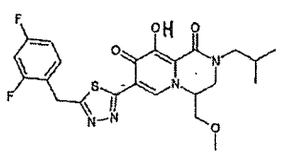
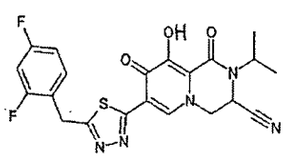
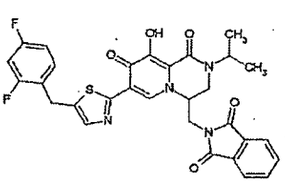
CUADRO 1-13

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
57		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 4.90–4.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 13.7, 4.4 Hz), 3.78–3.64 (m, 3H), 3.56–3.45 (m, 2H), 3.45–3.28 (m, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 13.3, 6.9 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.05–1.94 (m, 1H), 0.91 (d, 6H, J = 6.4 Hz).
58		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.11–7.04 (m, 1H), 4.62–4.55 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 13.4, 7.7 Hz), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.33–3.24 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H, J = 13.4, 7.1 Hz), 2.12–2.03 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
59		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.30 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 4.62–4.55 (m, 1H), 4.48 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.36–4.31 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.19–4.14 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H, J = 10.3, 4.1 Hz), 3.52–3.39 (m, 3H), 3.33–3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

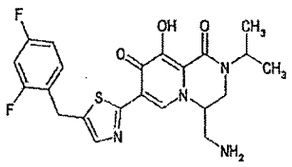
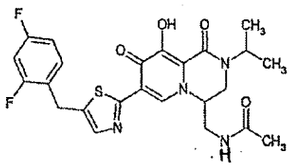
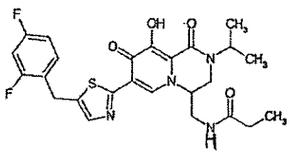
CUADRO 1-14

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
60		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 4.69–4.61 (m, 1H), 4.53–4.43 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 7.2, 13.4 Hz), 4.23–4.14 (m, 1H), 3.51–3.40 (m, 4H), 3.33–3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
61		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H, J = 13.4, 1.4 Hz), 4.47 (sep, 1H, J = 6.8Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 13.4, 3.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.14–4.10 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, J = 10.3, 4.3 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 10.3, 7.7 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
62		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 1H), 7.30–7.21 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 13.2, 7.9 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 10.4, 5.4 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 10.4, 6.4 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J = 13.2, 7.2 Hz), 2.08 (tt, 1H, J = 6.7, 6.7 Hz), 0.95 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

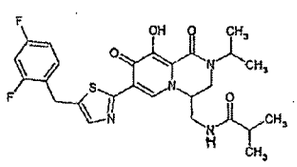
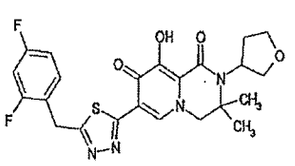
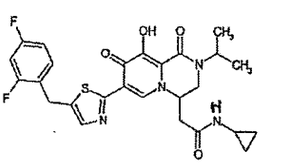
CUADRO 1-15

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
63		HCl	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 12.78 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.38–7.30 (m, 1H), 6.92–6.84 (m, 2H), 4.58–4.51 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.76–3.63 (m, 3H), 3.51 (dd, 1H, J = 13.4, 7.9 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.29 (dd, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
64		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 9.03 (s, 1H), 7.59–7.51 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.16–7.08 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H, J = 3.0, 1.9 Hz), 5.07 (dd, 1H, J = 13.8, 1.9 Hz), 4.78 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.61 (dd, 1H, J = 13.8, 3.0 Hz), 4.51 (s, 2H), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
65		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.31 (s, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.38 (td, 1H, J = 8.8, 6.8 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.0, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.99–4.91 (br m, 1H), 4.80 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.13 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 14.3, 4.6 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 13.9, 2.0 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 13.9, 4.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 14.3, 9.3 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

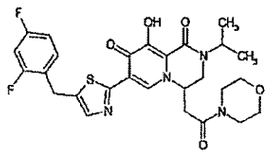
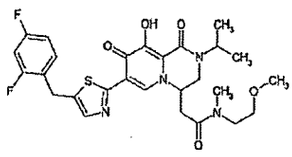
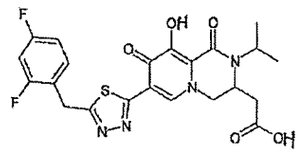
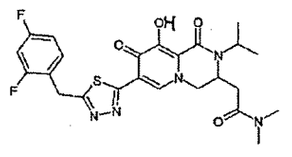
CUADRO 1-16

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
66		2HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.56 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25-8.13 (br m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.95-4.86 (br m, 1H), 4.76 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 3.90 (dd, 1H, J = 13.8, 3.6 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 1.9 Hz), 3.35-3.24 (br m, 1H), 3.22-3.09 (br m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
67		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.46 (td, 1H, J = 8.8, 7.0 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.67-4.59 (br m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 3.8 Hz), 3.74 (dd, 1H, J = 13.8, 0.9 Hz), 3.41-3.27 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
68		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.68-4.60 (br m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.7, 1.4 Hz), 3.40-3.29 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

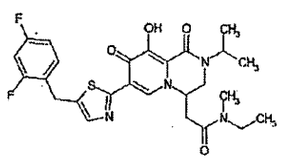
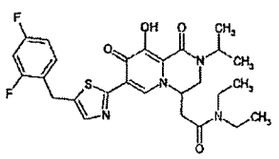
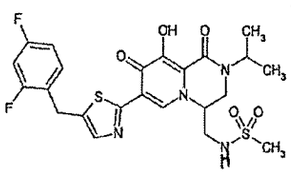
CUADRO 1-17

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
69		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.78 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.69-4.61 (br m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.74 (dd, 1H, J = 13.7, 1.4 Hz), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.15 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.85 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.73 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
70		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.55 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43-4.30 (m, 3H), 4.03 (q, 1H, J = 7.8 Hz), 3.92-3.48 (m, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).
71		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.64 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87-3.59 (m, 2H), 2.71-2.30 (m, 3H), 1.15 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 0.55-0.35 (m, 2H), 0.24-0.06 (m, 2H).

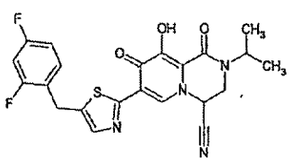
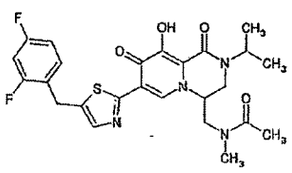
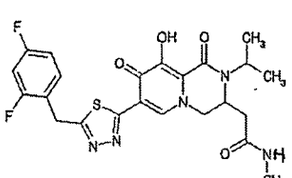
CUADRO 1-18

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
72		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 7.11–7.00 (m, 1H), 5.14–5.01 (m, 1H), 4.86–4.71 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91–3.67 (m, 2H), 3.51–3.22 (m, 8H), 2.91 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
73		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.69 (s, 1.0H), 7.65 (s, 1.0H), 7.49–7.40 (m, 1.0H), 7.29–7.19 (m, 1.0H), 7.11–7.02 (m, 1.0H), 5.13–5.03 (m, 1.0H), 4.84–4.72 (m, 1.0H), 4.21 (s, 2.0H), 3.88–3.55 (m, 2.0H), 3.55–3.25 (m, 4.0H), 3.15 (s, 1.5H), 3.12 (s, 1.5H), 3.02–2.82 (m, 2.0H), 2.88 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 1.13 (d, 6.0H, J = 6.5 Hz).
74		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.85 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.62–4.56 (m, 1H), 4.53–4.30 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 2.69–2.45 (m, 2H), 1.30 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.2 Hz).
75		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.57–4.46 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.45–4.34 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.81–2.54 (m, 2H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

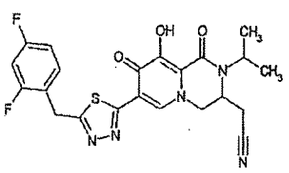
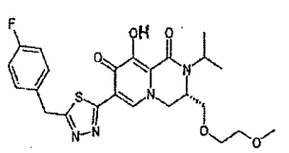
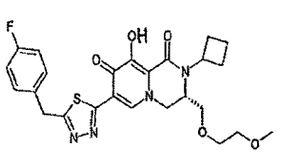
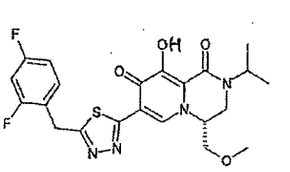
CUADRO 1-19

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
76		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81–12.55 (m, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 5.13–5.02 (m, 1H), 4.86–4.72 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88–3.73 (m, 2H), 3.42–3.10 (m, 3H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 1.8H), 2.76 (s, 1.2H), 1.13 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.99 (t, 1.2H, J = 7.2 Hz), 0.93 (t, 1.8H, J = 7.4 Hz).
77		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.14–5.04 (m, 1H), 4.85–4.73 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.90–3.76 (m, 2H), 3.35–3.10 (m, 4H), 2.84 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 1.13 (t, 6H, J = 6.7 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
78		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 6.7, 6.1 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.8 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.8, 0.9 Hz), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.71–4.63 (br m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (dd, 1H, J = 13.8, 4.1 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.8, 1.2 Hz), 3.38 (ddd, 1H, J = 14.1, 6.1, 5.6 Hz), 3.16 (ddd, 1H, J = 14.1, 9.0, 6.7 Hz), 2.89 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

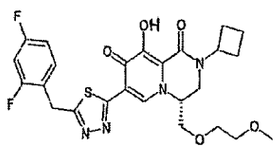
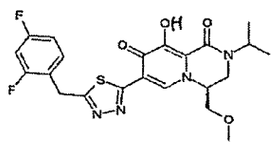
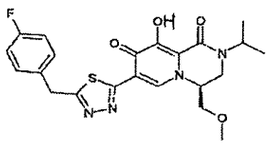
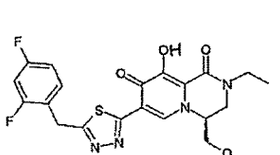
CUADRO 1-20

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
79		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (td, 1H, J = 8.6, 6.8 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.1, 9.5, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 1.1 Hz), 6.30-6.25 (br m, 1H), 4.80 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 14.1, 2.0 Hz), 4.23 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 14.1, 3.5 Hz), 1.23 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
80		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.35 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (td, 1H, J = 8.8, 7.1 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.6, 9.5, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 1.3 Hz), 4.92-4.84 (br m, 1H), 4.78 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.87 (dd, 1H, J = 14.1, 4.4 Hz), 3.83 (dd, 1H, J = 14.1, 10.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 13.9, 1.1 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 13.9, 4.0 Hz), 2.90 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
81		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.92 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.53-4.30 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 2.56 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

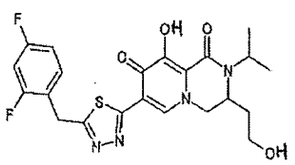
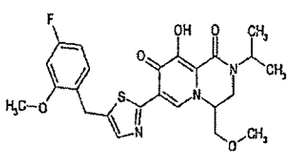
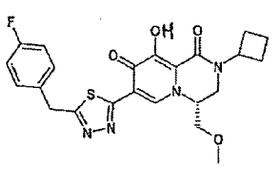
CUADRO 1-21

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
82		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.88 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.64 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.54–4.41 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.12 (dd, 1H, J = 17.5, 7.0 Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 17.5, 4.2 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
83		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.68–4.62 (m, 1H), 4.55–4.42 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 13.1, 3.6 Hz), 4.23–4.13 (m, 1H), 3.52–3.39 (m, 4H), 3.32–3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
84		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.70–4.64 (m, 1H), 4.61–4.50 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45–4.37 (m, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 3.58–3.39 (m, 4H), 3.31–3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.37–2.12 (m, 4H), 1.75–1.62 (m, 2H).
85		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.82 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.8, 6.7 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6 0.9 Hz), 5.01–4.93 (br m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.9, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.9, 1.4 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.2, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

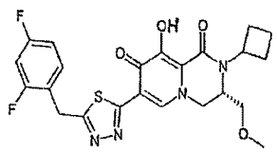
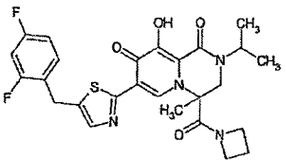
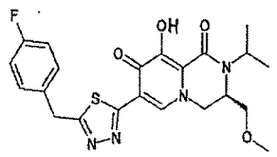
CUADRO 1-22

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
86		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.73 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 5.00–4.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.98–3.87 (m, 2H), 3.74 (dd, 1H, J = 10.4, 6.0 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 10.4, 7.4 Hz), 3.58–3.46 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.12 (s, 3H), 2.34–2.03 (m, 4H), 1.76–1.65 (m, 2H).
87		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 5.01–4.93 (m, 1H), 4.77 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.7, 2.5 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.2, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
88		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 5.01–4.94 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.7, 1.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.4, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.4, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
89		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 1H), 4.99–4.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 13.7, 4.4 Hz), 3.74–3.56 (m, 4H), 3.44–3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

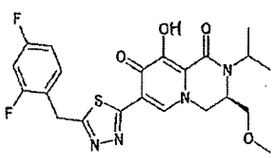
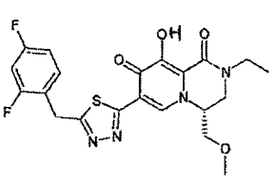
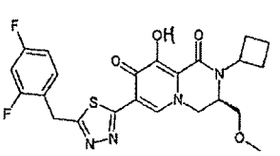
CUADRO 1-23

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
90		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.5, 1.7 Hz), 4.53 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.35–4.28 (m, 1H), 4.14–4.07 (m, 1H), 3.62–3.47 (m, 2H), 1.81–1.51 (m, 2H), 1.29 (d, 6H, J = 6.8 Hz).
91		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76–12.55 (br m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 8.5, 6.9 Hz), 6.92 (dd, 1H, J = 11.3, 2.4 Hz), 6.73 (td, 1H, J = 8.5, 2.4 Hz), 4.94–4.86 (br m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.09 (s, 2H), 3.84–3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76–3.69 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.23 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
92		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.70 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 5.02–4.85 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.98–3.87 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.3, 7.5 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.31–2.04 (m, 4H), 1.77–1.65 (m, 2H).

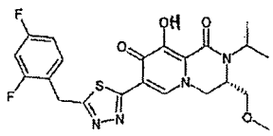
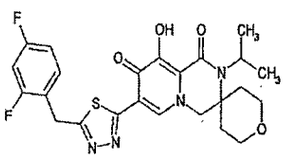
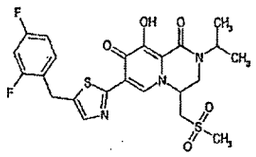
CUADRO 1-24

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
93		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.84 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.60–4.49 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 (dd, 1H, J = 13.2, 3.7 Hz), 4.32–4.25 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 10.4, 4.6 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.4, 6.8 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.39–2.11 (m, 4H), 1.77–1.63 (m, 2H).
94		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.79 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.2, 6.0 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.19–4.14 (br m, 1H), 4.09 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.88–3.81 (br m, 2H), 3.74–3.69 (br m, 1H), 2.14–2.04 (br m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
95		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.84 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.47 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J = 13.5, 3.7 Hz), 4.22–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.6, 7.5 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

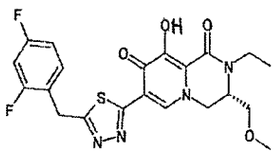
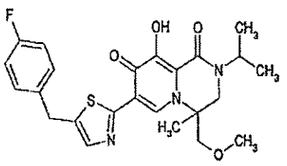
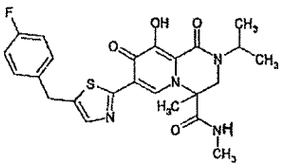
CUADRO 1-25

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
96		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.45 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.4, 1.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.47 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 13.4, 3.7 Hz), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.2, 7.4 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
97		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 1H), 4.99–4.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 13.7, 4.4 Hz), 3.74–3.56 (m, 4H), 3.44–3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
98		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.51 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.71–4.64 (m, 1H), 4.60–4.46 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 4.31–4.25 (m, 1H), 3.46–3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.37–2.12 (m, 4H), 1.77–1.64 (m, 2H).

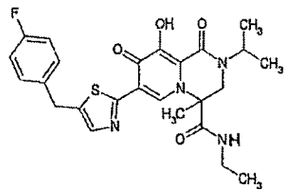
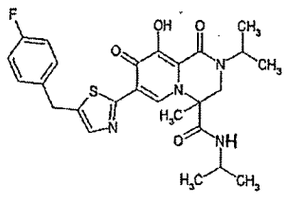
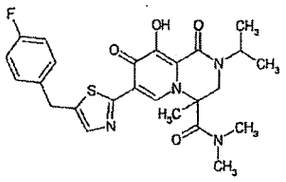
CUADRO 1-26

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
99		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.46 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.2, 1.6 Hz), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.2, 4.0 Hz), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.4, 4.3 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.4, 7.5 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
100		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.56 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.53 (td, 1H, J = 8.5, 6.4 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.5, 9.7, 2.4 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.5, 2.4, 1.2 Hz), 4.72 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.16–4.02 (br m, 1H), 3.82–3.78 (m, 2H), 3.74–3.66 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.43 (d, 6H, J = 6.4 Hz).
101		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 5.45–5.34 (m, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.95–3.85 (m, 2H), 3.81–3.59 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

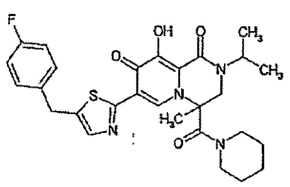
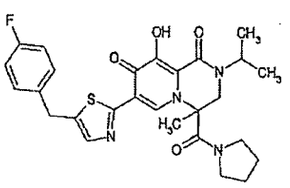
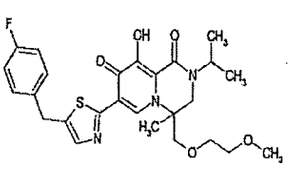
CUADRO 1-27

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
102		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.50 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.64 (dd, 1H, J = 13.7, 1.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H, J = 13.7, 4.1 Hz), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86 (dq, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 10.2, 5.1 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.27 (dq, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
103		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.61 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.80 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.20 (s, 2H), 3.74 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.58 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
104		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.79 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.09 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.60 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.93 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

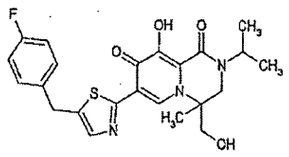
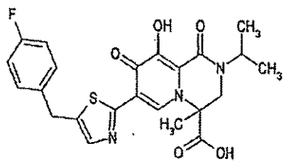
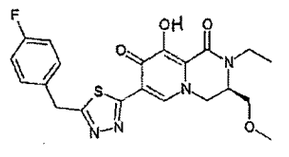
CUADRO 1-28

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
105		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.18–2.98 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
106		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.72 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.16 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.81 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 1.93 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
107		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 2H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.93 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

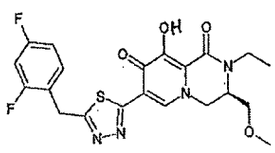
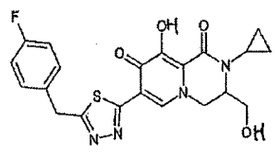
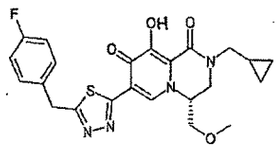
CUADRO 1-29

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
108		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.96 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 2H), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.03 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.56–3.37 (br m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.59–1.50 (br m, 2H), 1.50–1.41 (br m, 4H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
109		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.65–3.53 (br m, 1H), 3.43–3.33 (br m, 1H), 3.33–3.23 (br m, 1H), 3.16–3.05 (br m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.94–1.84 (br m, 1H), 1.81–1.56 (br m, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
110		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.20 (s, 2H), 3.74 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.73 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.66 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.65 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.54–3.42 (m, 2H), 3.38–3.30 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

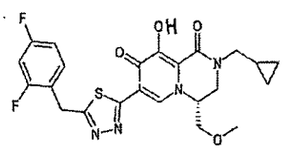
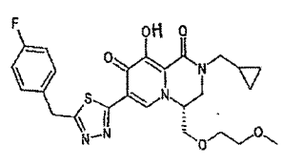
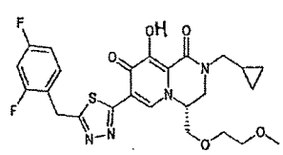
CUADRO 1-30

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
111		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.72 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.61 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
112		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.87 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.06 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.98 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
113		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.64-12.34 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.64 (dd, 1H, J = 13.4, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.42 (dd, 1H, J = 13.4, 4.4 Hz), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.86 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 10.4, 4.9 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 10.4, 6.3 Hz), 3.27 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

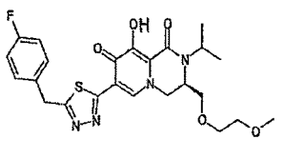
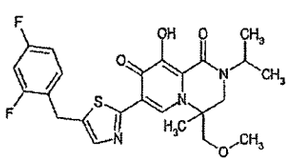
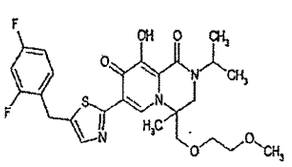
CUADRO 1-31

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
114		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.64 (dd, 1H, J = 13.7, 1.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H, J = 13.7, 4.1 Hz), 4.17–4.12 (m, 1H), 3.86 (dq, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 10.2, 5.1 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.27 (dq, 1H, J = 13.4, 7.0 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
115		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.72 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.61 (dd, 1H, J = 13.6, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.6, 4.2 Hz), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H, J = 11.5, 3.8 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 11.5, 7.1 Hz), 2.95–2.88 (m, 1H), 1.03–0.94 (m, 1H), 0.90–0.83 (m, 1H), 0.83–0.72 (m, 2H).
116		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.24–7.15 (m, 2H), 5.02–4.90 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.87–3.79 (m, 1H), 3.73–3.58 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H, J = 14.0, 7.3 Hz), 3.31 (dd, 1H, J = 14.0, 6.8 Hz), 3.26 (s, 3H), 1.15–1.03 (m, 1H), 0.58–0.46 (m, 2H), 0.39–0.26 (m, 2H).

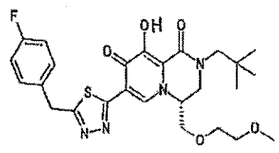
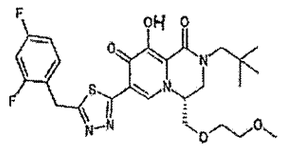
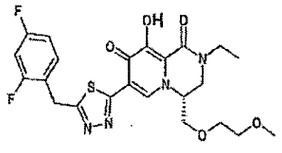
CUADRO 1-32

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
117		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.99–4.92 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 13.8, 4.3 Hz), 3.87–3.80 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 10.4, 5.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.4, 7.9 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 13.8, 7.3 Hz), 3.31 (dd, 1H, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.26 (s, 3H), 1.14–1.03 (m, 1H), 0.57–0.46 (m, 2H), 0.39–0.27 (m, 2H).
118		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.96–4.89 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.59–3.39 (m, 3H), 3.37–3.29 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.13–1.04 (m, 1H), 0.58–0.46 (m, 2H), 0.38–0.27 (m, 2H).
119		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.16–7.08 (m, 1H), 4.97–4.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 13.7, 4.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.59–3.40 (m, 3H), 3.37–3.29 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.14–1.04 (m, 1H), 0.58–0.47 (m, 2H), 0.38–0.27 (m, 2H).

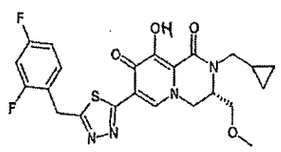
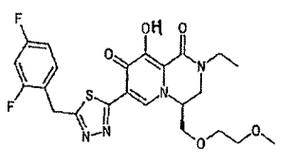
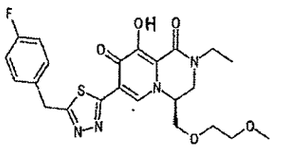
CUADRO 1-33

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
120		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 13.1, 3.6 Hz), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
121		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.10 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (td, 1H, J = 8.7, 6.7 Hz), 7.23 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.6 Hz), 7.06 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.78 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.20 (s, 2H), 3.73 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
122		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.12 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, 1H, J = 8.8, 7.0 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.6 Hz), 7.07 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 1.0 Hz), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.66 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.65 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

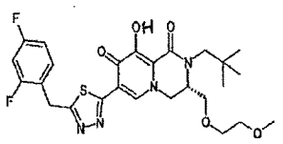
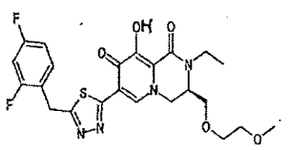
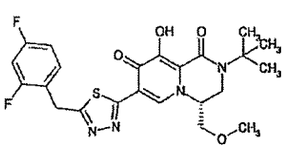
CUADRO 1-34

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
123		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.93–4.86 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 10.4, 5.6 Hz), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.42 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.35–3.31 (m, 2H), 3.23 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.11 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).
124		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 4.92–4.85 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 10.6, 5.7 Hz), 3.76–3.69 (m, 2H), 3.56–3.46 (m, 2H), 3.41 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.22 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.09 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).
125		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.96–4.88 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 13.6, 4.3 Hz), 3.79–3.59 (m, 4H), 3.57–3.45 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.33 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.10 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

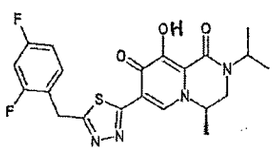
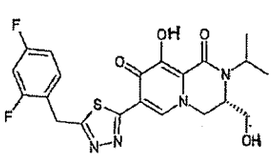
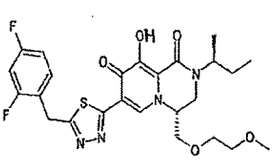
CUADRO 1-35

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
126		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.47 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.56–7.49 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H, J = 13.4, 1.6 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.44 (dd, 1H, J = 13.4, 4.2 Hz), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.2, 4.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 10.2, 6.5 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.20 (s, 3H), 1.20–1.09 (m, 1H), 0.58–0.46 (m, 2H), 0.43–0.35 (m, 1H), 0.35–0.27 (m, 1H).
127		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.78 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.96–4.88 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 13.6, 4.3 Hz), 3.79–3.59 (m, 4H), 3.57–3.45 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.33 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.10 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
128		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.95–4.88 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 13.6, 4.3 Hz), 3.78–3.60 (m, 4H), 3.57–3.46 (m, 2H), 3.43–3.37 (m, 1H), 3.33 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.10 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

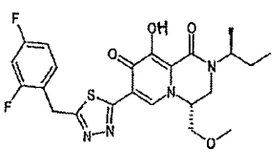
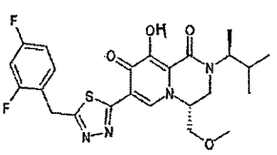
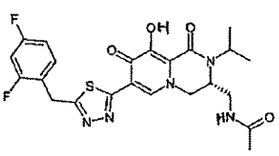
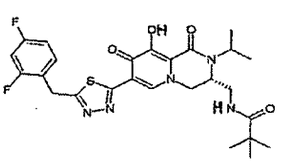
CUADRO 1-36

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
129		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.70–4.55 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.03–3.97 (br m, 1H), 3.95 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.66–3.59 (m, 2H), 3.47–3.41 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.85 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 0.98 (s, 9H).
130		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.68–4.59 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H, J = 13.4, 4.2 Hz), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.86 (td, 1H, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.67–3.56 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 2H), 3.34–3.22 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
131		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.97–12.84 (br m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.92–4.85 (br m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98–3.84 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H, J = 10.1, 5.6 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 10.1, 7.7 Hz), 3.28 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

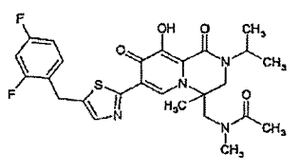
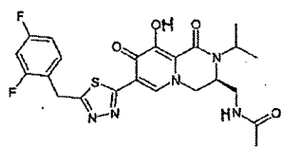
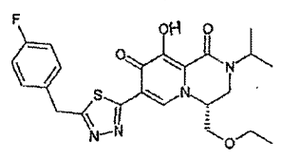
CUADRO 1-37

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
132		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.97–4.88 (m, 1H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H, J = 13.5, 3.7 Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 13.5, 2.2 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
133		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.67 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 4.51 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J = 13.1, 3.7 Hz), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, J = 11.4, 3.7 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 11.4, 8.3 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
134		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.88 (br s, 1H), 8.83–8.80 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.33–7.24 (m, 1H), 7.16–7.08 (m, 1H), 5.01–4.90 (br m, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87–3.63 (m, 4H), 3.57–3.46 (m, 2H), 3.35–3.30 (m, 2H), 3.12–3.10 (m, 3H), 1.59–1.48 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.91–0.78 (m, 3H).

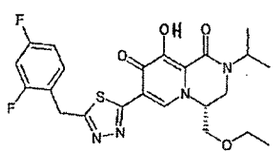
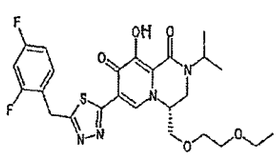
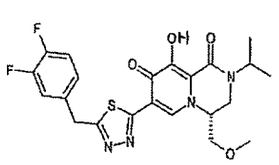
CUADRO 1-38

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
135		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.89 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 5.03–4.92 (br m, 1H), 4.59–4.50 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.73–3.54 (m, 4H), 3.26–3.23 (m, 3H), 1.61–1.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.91–0.80 (m, 3H),
136		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.96 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 7.17–7.06 (m, 1H), 5.04–4.91 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.30–3.57 (m, 5H), 3.27–3.22 (m, 3H), 1.87–1.69 (m, 1H), 1.17 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.97–0.79 (m, 6H).
137		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23–8.17 (m, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.58 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H, J = 13.0, 1.3 Hz), 4.31 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.97–3.91 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 1H), 2.97–2.86 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
138		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.49 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.57 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.38–4.28 (m, 2H), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.04–2.95 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (s, 9H).

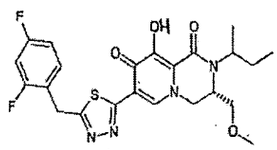
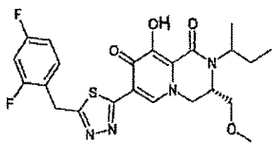
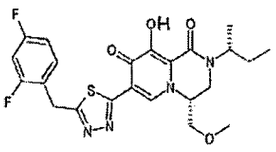
CUADRO 1-39

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
139		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.18 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (td, 1H, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.6 Hz), 7.08 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.6, 0.9 Hz), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.79 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 2.75 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
140		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.42 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.58 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.43 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.98-3.91 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
141		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 4.1 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.8, 1.7 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 10.4, 6.0 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 10.4, 7.5 Hz), 3.50-3.34 (m, 2H), 1.17 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

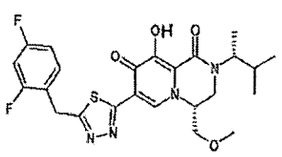
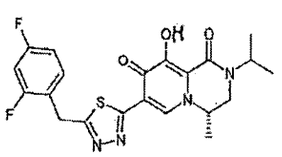
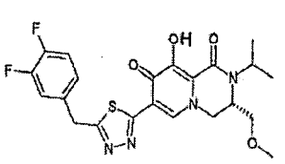
CUADRO 1-40

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
142		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.58–7.51 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.07 (m, 1H), 4.98–4.91 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.69–3.56 (m, 2H), 3.50–3.34 (m, 2H), 1.17 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
143		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.99–4.92 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.8, 4.1 Hz), 3.79–3.68 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 10.4, 7.9 Hz), 3.56–3.44 (m, 2H), 3.38–3.34 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 2H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
144		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.82 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.52–7.38 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 1H), 5.00–4.94 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 3.66–3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

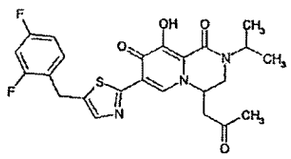
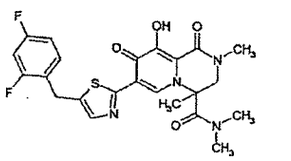
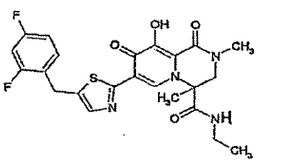
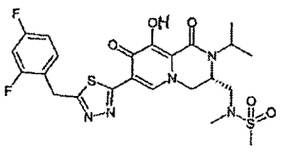
CUADRO 1-41

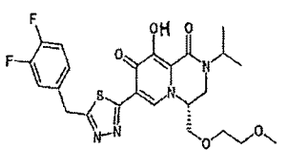
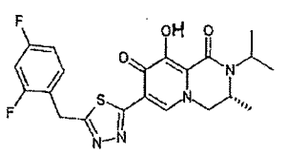
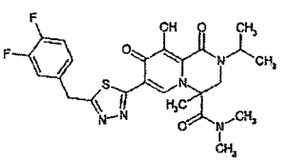
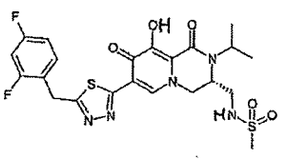
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
145		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.45 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J = 10.5, 4.1 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.20 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.86 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
146		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H, J = 13.5, 1.1 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H, J = 13.5, 4.1 Hz), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H, J = 10.1, 4.2 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 10.1, 7.1 Hz), 3.20 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
147		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.05-4.86 (br m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87-3.56 (m, 4H), 3.25-3.25 (m, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.91-0.80 (m, 3H).

CUADRO 1-42

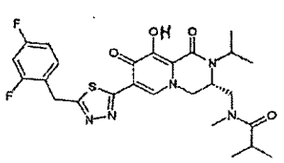
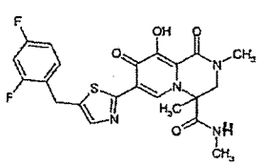
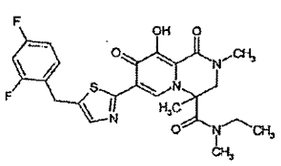
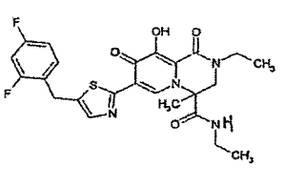
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
148		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.87 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 5.05–4.90 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32–4.20 (m, 1H), 3.90–3.57 (m, 4H), 3.26–3.24 (m, 3H), 1.87–1.69 (m, 1H), 1.19–1.10 (m, 3H), 0.97–0.79 (m, 6H).
149		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.97–4.88 (m, 1H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H, J = 13.5, 3.7 Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 13.5, 2.2 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
150		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.44 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.53–7.37 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.5, 1.5 Hz), 4.51–4.43 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38–4.32 (m, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.4, 4.4 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.4, 7.5 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

CUADRO 1-43

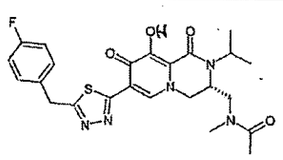
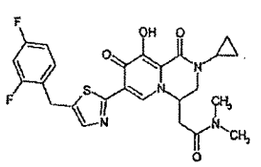
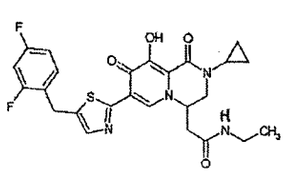
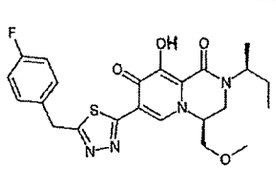
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
151		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.86–12.34 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.11–7.02 (m, 1H), 5.12–5.03 (m, 1H), 4.84–4.70 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82–3.55 (m, 2H), 3.15–2.96 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.17–1.09 (m, 6H).
152		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.77 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 1H), 4.24–4.16 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.92 (s, 3H).
153		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.64 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34–8.23 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 1H), 7.13–7.02 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.17–2.97 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
154		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 4.55 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 4.27–4.20 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H, J = 13.7, 10.5 Hz), 2.99 (dd, 1H, J = 13.7, 3.0 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.30 (d, 6H, J = 6.8 Hz).

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
155		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.52–7.37 (m, 2H), 7.27–7.20 (m, 1H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.79–3.69 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 10.5, 7.7 Hz), 3.58–3.45 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
156		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.84 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.62–4.53 (m, 1H), 4.51–4.45 (m, 3H), 4.32 (dd, 1H, J = 13.1, 3.4 Hz), 4.26–4.18 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
157		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.53–7.19 (m, 3H), 4.80–4.66 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.09–2.83 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 7.1 Hz).
158		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.61–4.53 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

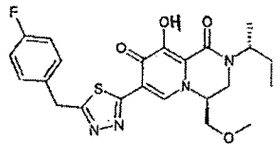
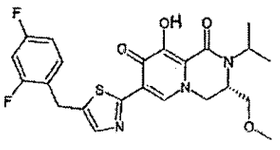
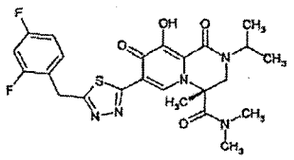
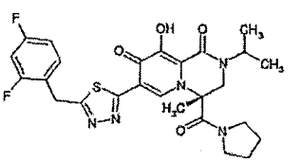
CUADRO 1-45

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
159		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.39 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.56 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.42–4.28 (m, 2H), 4.26–4.18 (m, 1H), 3.41–3.36 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.99 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
160		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12–8.02 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.99 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.03 (s, 3H), 2.60 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 1.86 (s, 3H).
161		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.76 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.91 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.46–3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
162		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.71 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31–8.22 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50–7.39 (m, 1H), 7.31–7.19 (m, 1H), 7.13–7.03 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.99 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.66–3.28 (m, 2H), 3.15–3.00 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.11 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

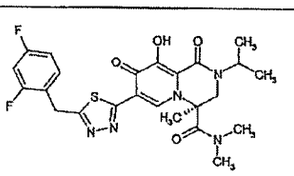
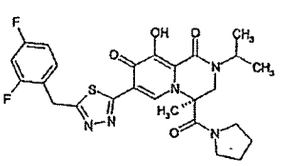
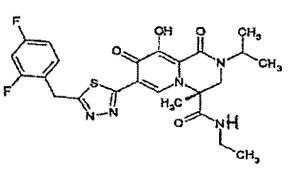
CUADRO 1-46

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
163		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.34 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.55 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.43 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.38–4.27 (m, 1H), 4.25–4.17 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H, J = 13.3, 10.0 Hz), 3.34–3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.33 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
164		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.06–4.95 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 13.4, 3.5 Hz), 3.68–3.60 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 1H), 2.88–2.82 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.96–0.83 (m, 2H), 0.83–0.72 (m, 1H), 0.67–0.55 (m, 1H).
165		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 7.99 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 5.00–4.89 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H, J = 13.9, 3.9 Hz), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.03–2.83 (m, 3H), 2.56 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 1.01–0.71 (m, 4H), 0.80 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
166		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.81 (s, 1H), 7.47–7.36 (m, 2H), 7.23–7.12 (m, 2H), 5.04–4.91 (m, 1H), 4.60–4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.88–3.54 (m, 4H), 3.27–3.23 (m, 3H), 1.61–1.46 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.91–0.80 (m, 3H).

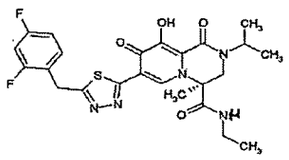
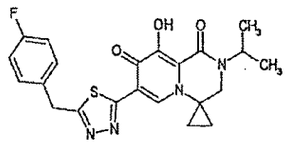
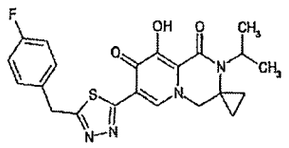
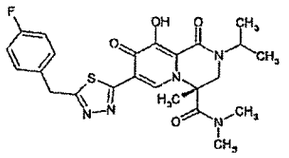
CUADRO 1-47

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
167		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 5.02–4.92 (m, 1H), 4.60–4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89–3.54 (m, 4H), 3.27–3.23 (m, 3H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.91–0.80 (m, 3H).
168		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 1H), 4.64–4.56 (m, 1H), 4.47 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 13.3, 3.6 Hz), 4.24–4.14 (m, 3H), 3.48 (dd, 1H, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
169		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.96 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.6, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.11 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 0.9 Hz), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 2.95 (br s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
170		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.91 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.8 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.71–3.50 (br m, 2H), 3.36–3.24 (br m, 1H), 3.21–3.08 (br m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.97–1.86 (br m, 1H), 1.83–1.59 (br m, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

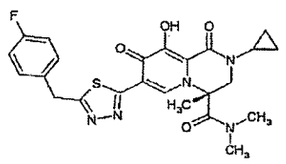
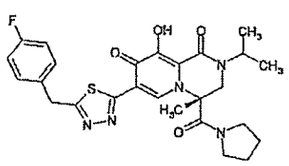
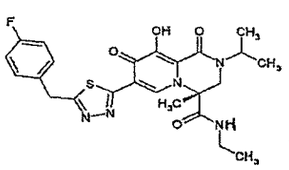
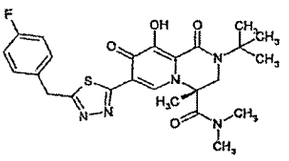
CUADRO 1-48

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
171		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.96 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.6, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.3, 2.6 Hz), 7.11 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 0.9 Hz), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 2.95 (br s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
172		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.91 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.8 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.71-3.50 (br m, 2H), 3.36-3.24 (br m, 1H), 3.21-3.08 (br m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.97-1.86 (br m, 1H), 1.83-1.59 (br m, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
173		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.93 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.54 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.6 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.50 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.18-2.98 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

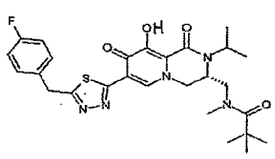
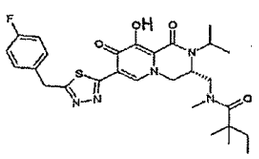
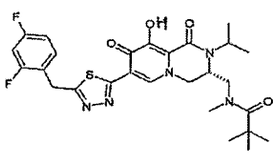
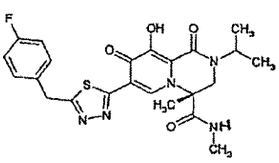
CUADRO 1-49

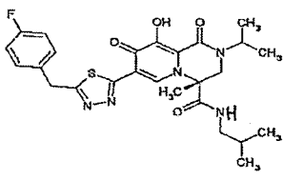
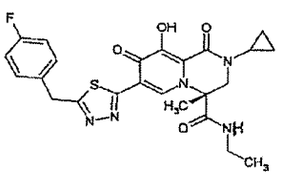
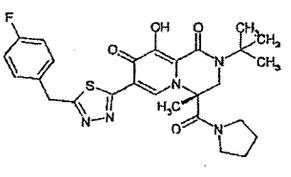
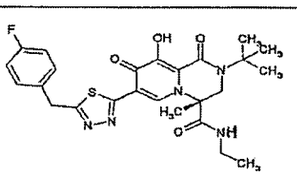
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
174		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.93 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.54 (td, 1H, J = 8.7, 6.6 Hz), 7.29 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.3, 2.6 Hz), 7.12 (tdd, 1H, J = 8.7, 2.6, 0.9 Hz), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.50 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.18–2.98 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
175		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.43 (s, 1H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 4.76 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.13–1.18 (m, 2H), 1.16 (d, 6H, J = 6.9 Hz).
176		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.67 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 1.35–1.29 (m, 2H), 1.32 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.07–1.02 (m, 2H).
177		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.07–2.81 (br m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

CUADRO 1-50

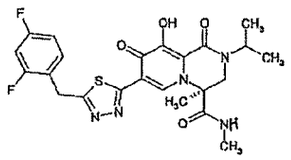
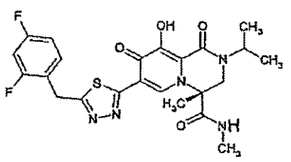
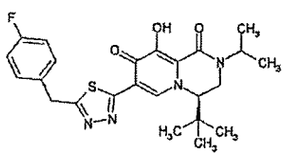
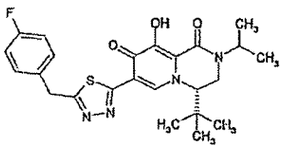
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
178		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.87 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 0.95–0.80 (m, 2H), 0.76–0.62 (m, 2H).
179		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.72–3.62 (br m, 1H), 3.36–3.23 (br m, 2H), 3.20–3.09 (br m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98–1.84 (br m, 1H), 1.83–1.59 (br m, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
180		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.71 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.10 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.18–2.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
181		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.98 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 2.90 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

CUADRO 1-51

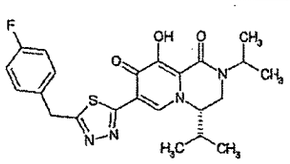
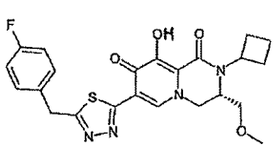
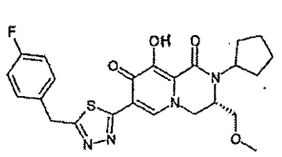
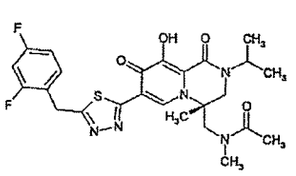
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
182		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.91 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.55 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.43–4.29 (m, 2H), 4.26–4.19 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 13.3, 4.0 Hz), 3.28 (dd, 1H, J = 13.3, 10.0 Hz), 3.12 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20 (s, 9H).
183		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.92 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.55 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.38–4.33 (m, 2H), 4.22–4.16 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 13.5, 3.5 Hz), 3.28 (dd, 1H, J = 13.5, 10.0 Hz), 3.12 (s, 3H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.35 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.79 (t, 3H, J = 7.5 Hz).
184		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.41 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.56 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.41–4.29 (m, 2H), 4.27–4.18 (m, 1H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H, J = 13.5, 10.0 Hz), 3.12 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20 (s, 9H).
185		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.90 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.08 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.59 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.97 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
186		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.93 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.71–2.62 (m, 1H), 1:97 (s, 3H), 1.75–1.61 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.79 (d, 6H, J = 6.7 Hz).
187		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.85 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.11–3.02 (m, 2H), 2.88 (sep, 1H, J = 3.9 Hz), 1.92 (s, 3H), 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.96–0.89 (m, 1H), 0.85–0.69 (m, 2H), 0.65–0.56 (m, 1H).
188		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.93 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.44–3.23 (br m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.92–1.54 (br m, 4H), 1.44 (s, 9H).
189		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.98 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.10 (dq, 2H, J = 7.0, 7.0 Hz), 1.94 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

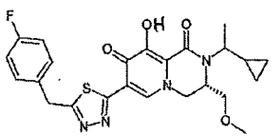
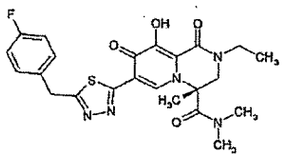
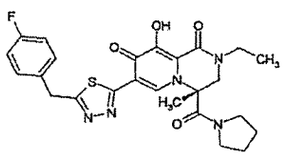
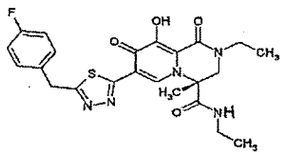
CUADRO 1-53

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
190		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.90 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.53 (td, 1H, J = 8.6, 6.5 Hz), 7.28 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.5, 2.6 Hz), 7.11 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 1.1 Hz), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.06 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.58 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.95 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
191		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.90 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.53 (td, 1H, J = 8.6, 6.5 Hz), 7.28 (ddd, 1H, J = 10.2, 9.5, 2.6 Hz), 7.11 (tdd, 1H, J = 8.6, 2.6, 1.1 Hz), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.06 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 2.58 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 1.95 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
192		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.96 (s, 9H).
193		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.96 (s, 9H).

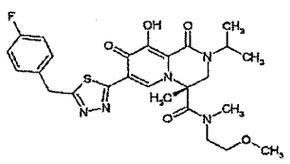
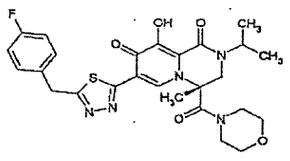
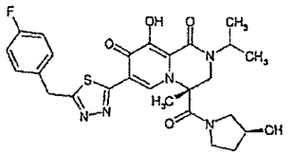
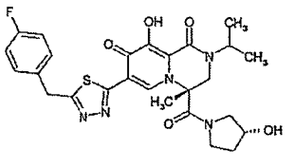
CUADRO 1-54

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
194		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.76 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 2H), 4.79–4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.50–4.43 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.86–3.78 (m, 2H), 2.03–1.92 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.69 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
195		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.49 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 13.5, 1.3 Hz), 4.61–4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (dd, 1H, J = 13.5, 4.0 Hz), 4.31–4.25 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 10.6, 5.0 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 10.6, 6.8 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.38–2.11 (m, 4H), 1.77–1.64 (m, 2H).
196		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.49 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.65 (dd, 1H, J = 13.7, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.44–4.34 (m, 2H), 4.20–4.13 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 10.4, 4.6 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 10.4, 7.3 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.95–1.72 (m, 6H), 1.63–1.49 (m, 2H).
197		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.29 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.36–7.25 (m, 1H), 7.17–7.08 (m, 1H), 4.86–4.73 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91–3.64 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

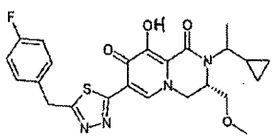
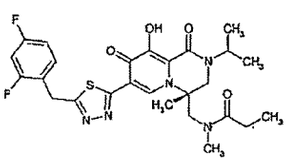
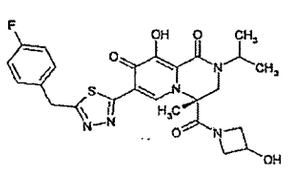
CUADRO 1-55

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
198		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.88 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.70 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.39–4.27 (m, 2H), 3.73–3.61 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.26–1.13 (m, 1H), 0.69–0.60 (m, 1H), 0.54–0.45 (m, 1H), 0.42–0.27 (m, 2H).
199		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.21 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.98 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.53 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.50 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.11 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
200		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.81 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.59–3.25 (br m, 3H), 3.53 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.49 (dq, 1H, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.12–2.96 (br m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96–1.48 (m, 4H), 1.09 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
201		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.81 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.62 (dq, 1H, J = 14.2, 7.1 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 14.2, 7.1 Hz), 3.14–3.04 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

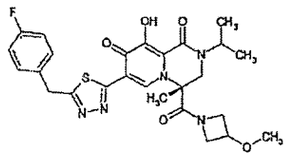
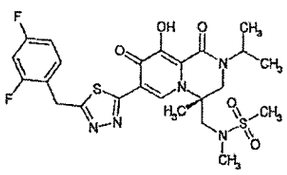
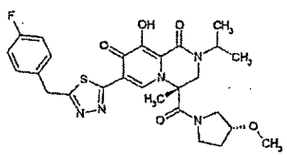
CUADRO 1-56

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
202		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.00 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.72 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.18 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.64 (br s, 3H), 3.42 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.20 (s, 3H), 3.05–2.92 (br m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
203		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.06 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.05 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.84 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 3.62–3.48 (br m, 8H), 1.98 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
204		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.95 (br s, 1H), 8.68–8.61 (m, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.23–4.15 (br m, 1H), 4.11 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.69–3.59 (br m, 1H), 3.46–3.36 (br m, 2H), 3.30–2.88 (br m, 1H), 2.09–2.00 (m, 3H), 2.02–1.55 (br m, 2H), 1.21–1.06 (m, 6H).
205		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.91 (br s, 1H), 8.71–8.61 (m, 1H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 2H), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.33–4.13 (br m, 2H), 4.08 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.51–3.15 (br m, 3H), 2.14–2.01 (m, 3H), 1.89–1.61 (br m, 2H), 1.21–1.02 (m, 6H).

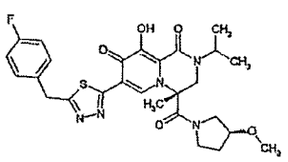
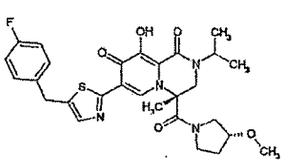
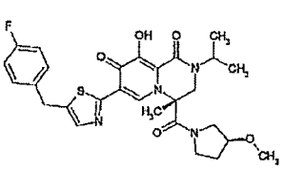
CUADRO 1-57

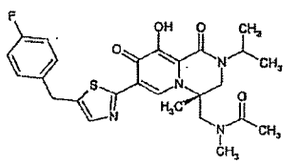
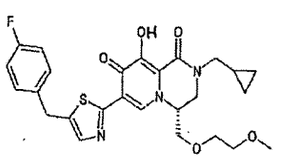
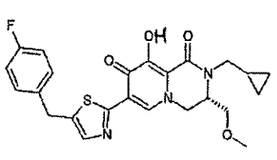
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
206		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.87 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.43–4.33 (m, 2H), 3.67–3.58 (m, 1H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.31–1.21 (m, 1H), 0.68–0.59 (m, 1H), 0.54–0.46 (m, 1H), 0.44–0.36 (m, 1H), 0.32–0.24 (m, 1H).
207		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.31 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.38–7.22 (m, 1H), 7.20–7.05 (m, 1H), 4.87–4.73 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.02–3.86 (m, 1H), 3.80 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.47–3.32 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.65 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
208		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.93 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.44–4.27 (br m, 2H), 4.11–3.82 (br m, 2H), 4.02 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.64–3.40 (br m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

CUADRO 1-58

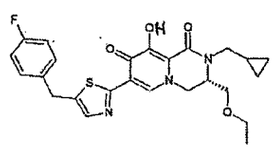
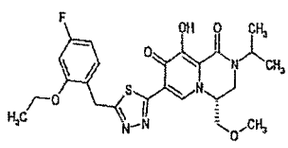
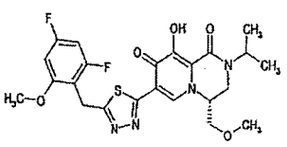
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
209		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.89 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.70 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.22–3.90 (br m, 4H), 4.00 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.74–3.57 (br m, 1H), 3.74 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.19–1.09 (m, 6H).
210		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 7.13–7.08 (m, 1H), 4.80–4.74 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.48–3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J=6.7 Hz).
211		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.91 (s, 0.5H), 12.86 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 4.72–4.65 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (d, 0.5H, J = 13.7Hz), 4.08 (d, 0.5H, J = 13.7 Hz), 4.00–3.98 (m, 0.5H), 3.86–3.84 (m, 0.5H) 3.81–3.74 (m, 2H), 3.51–3.33 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.54–2.49 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.7 Hz).

CUADRO 1-59

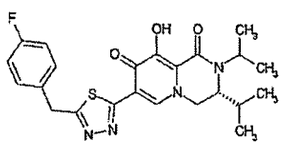
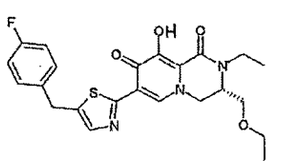
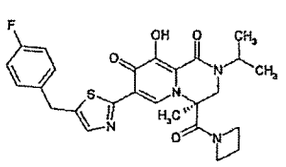
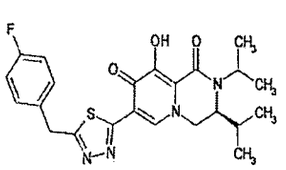
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
212		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.94 (s, 1H), 8.66 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 4.70–4.65 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11–4.06 (m, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.87–3.84 (m, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H) 3.69–3.65 (m, 1H), 3.62–3.45 (m, 1H), 3.17 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H), 3.10–3.06 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 2.05 (s, 1.5H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 1H), 1.16 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.06 (d, 3H, J=6.7 Hz).
213		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.55 (s, 0.5H), 8.48 (s, 0.5H), 7.67 (s, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 2H), 4.71–4.65 (m, 1H), 4.25–4.04 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98–3.86 (m, 0.5H), 3.85–3.84 (m, 0.5H), 3.78–3.68 (m, 2H), 3.50–3.25 (m, 2H), 3.17 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H), 2.54–2.49 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.7 Hz).
214		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (br s, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 7.68 (s, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 2H), 4.71–4.65 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J=13.9, 5.3 Hz), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H, J=13.9, 7.4 Hz), 3.59–3.36 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.54–2.49 (m, 1H), 2.02 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 1.99–1.97 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, J=6.7 Hz).

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
215		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.20 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.79-3.65 (m, 3H), 3.57 (d, 1H, J=14.4 Hz), 2.74 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J=6.7 Hz).
216		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.60 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H, J=13.7, 4.2 Hz), 3.81 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.5, 5.7 Hz), 3.66 (dd, 1H, J=10.5, 7.9 Hz), 3.56-3.39 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H).
217		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.30 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J=13.2 Hz), 4.42 (dd, 1H, J=13.2, 3.9 Hz), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, J=14.2, 7.0 Hz), 3.55 (dd, 1H, J=10.3, 4.8 Hz), 3.47 (dd, 1H, J=10.3, 7.0 Hz), 3.20 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, J=14.2, 7.4 Hz), 1.18-1.12 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 1H), 0.31-0.28 (m, 1H).

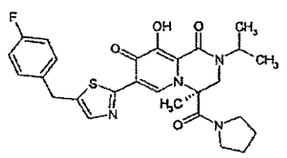
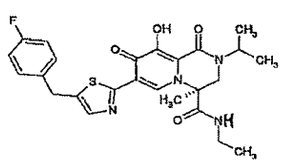
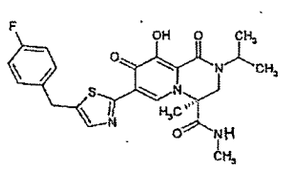
CUADRO 1-61

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
218		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.30 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.42 (dd, 1H, J=13.5, 4.2 Hz), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, J=14.0, 7.1 Hz), 3.60 (dd, 1H, J=10.3, 4.2 Hz), 3.52 (dd, 1H, J=10.3, 6.4 Hz), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H, J=14.0, 7.0 Hz), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.95 (t, 3H, J=7.0 Hz), 0.56-0.46 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 1H), 0.31-0.27 (m, 1H).
219		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, J = 8.4, 7.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 11.4, 2.6 Hz), 6.74 (td, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.79-4.72, (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H, J=10.3, 5.7 Hz), 3.55 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.23 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.3 Hz), 1.14 (d, 3H, J=2.3 Hz).
220		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H, J=10.3, 5.7 Hz), 3.55 (dd, 1H, J=10.3, 7.8 Hz), 3.23 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J=2.3 Hz), 1.14 (d, 3H, J=2.3 Hz).

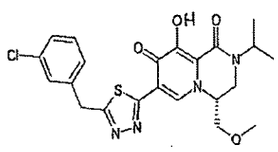
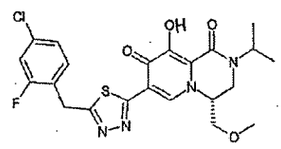
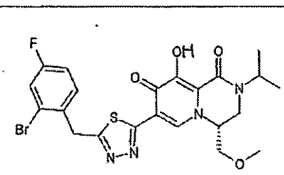
CUADRO 1-62

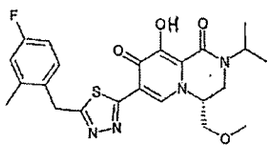
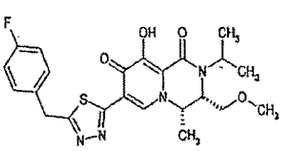
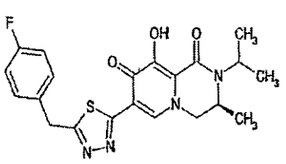
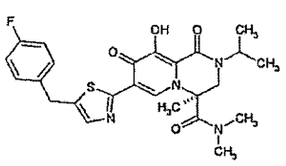
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
221		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.76 (d, 1H, J=13.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.30 (dd, 1H, J=13.3, 4.6 Hz), 4.21–4.14 (m, 1H), 3.83 (br t, 1H, J=4.6 Hz), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.35 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.9Hz), 0.64 (d, 3H, J=6.9 Hz).
222		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.30 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 4.59, (br d, 1H, J=13.3 Hz), 4.41 (dd, 1H, J=13.3, 4.1 Hz), 4.20 (s, 2H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.41–3.34 (m, 2H), 3.29–3.24 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.97 (t, 3H, J=7.0Hz).
223		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.60 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 2H), 4.72–4.65 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.20–4.13 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.75–3.66 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J=6.7 Hz).
224		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.55 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.76 (d, 1H, J=13.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.30 (dd, 1H, J=13.3, 4.6 Hz), 4.21–4.14 (m, 1H), 3.83 (br t, 1H, J=4.6 Hz), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.35 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.9 Hz), 0.64 (d, 3H, J=6.9 Hz).

CUADRO 1-63

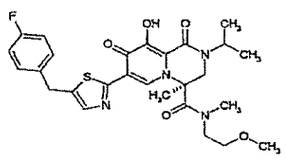
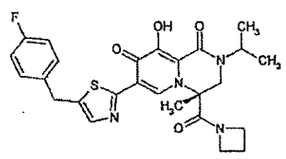
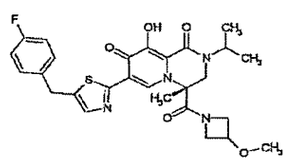
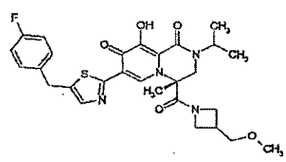
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
225		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.72–4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J=13.9 Hz), 3.74 (d, 1H, J=13.9 Hz), 3.41–3.25 (m, 1H), 3.13–3.06 (m, 1H), 3.81–3.74 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.15 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.07 (d, 3H, J=6.7 Hz).
226		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (br t, 1H, J=5.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.77 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.13–2.99 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.10 (d, 3H, J=6.7 Hz), 0.99 (t, 3H, J=7.2 Hz).
227		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=4.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.78 (d, 1H, J=13.7 Hz), 2.57 (d, 3H, J=4.4 Hz), 1.93 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.08 (d, 3H, J=7.0 Hz).

CUADRO 1-64

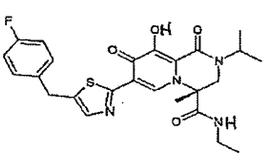
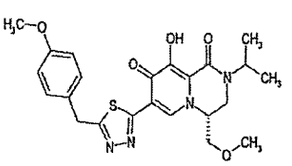
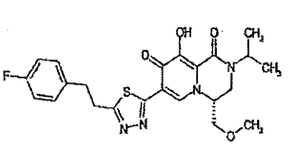
No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
228		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.8, 4.1 Hz), 3.75 (br d, 1H, J=13.8 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.4, 5.7 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.4, 7.5 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).
229		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J=13.7, 1.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).
230		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J=8.7, 2.6 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=8.7, 6.0 Hz), 7.32 (td, 1H, J=8.7, 2.6 Hz), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J=13.7, 1.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
231		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=8.5, 6.1 Hz), 7.10-7.01 (m, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.1 Hz), 3.75 (br d, 1H, J=13.7 Hz), 3.62 (dd, 1H, J=10.4, 5.7 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.4, 7.6 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).
232		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H, J=11.3, 3.2 Hz), 3.50 (dd, 1H, J=11.3, 4.2 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.75 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.33 (d, 3H, J=6.0 Hz), 1.32 (d, 3H, J=6.0 Hz).
233		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.54 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 3H), 4.32 (dd, 1H, J = 13.1, 3.4 Hz), 4.26-4.18 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
234		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.73 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.93 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

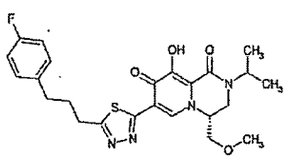
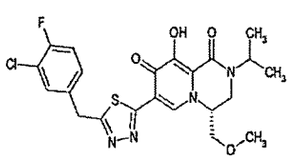
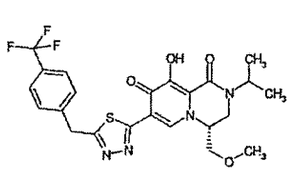
CUADRO 1-66

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
235		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.89 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.40 (br t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (br s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
236		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J=6.7 Hz).
237		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.77 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.17-3.96 (m, 4H), 3.73-3.53 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.18-1.07 (m, 6H).
238		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.15-1.10 (m, 6H).

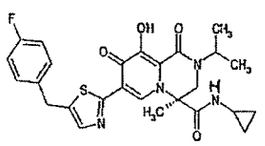
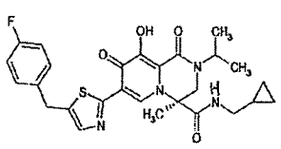
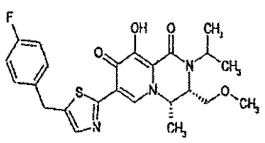
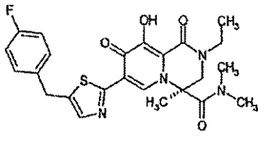
CUADRO 1-67

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
239		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (br t, 1H, J=5.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.77 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.13–2.99 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.10 (d, 3H, J=6.7 Hz), 0.99 (t, 3H, J=7.2 Hz).
240		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.92 (d, 2H, J=8.9 Hz), 4.99–4.94 (m, 1H), 4.80–4.73 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.4 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.4 Hz).
241		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H, J=8.5, 5.6 Hz), 7.11 (t, 2H, J=8.5 Hz), 4.98–4.94 (m, 1H), 4.81–4.74 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H, J=13.9, 3.8 Hz), 3.76 (d, 1H, J=13.9 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.5 Hz), 3.41 (t, 2H, J=7.7 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J=7.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J=1.6 Hz), 1.15 (d, 3H, J=1.6 Hz).

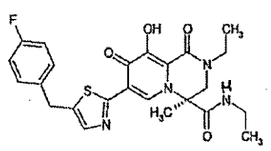
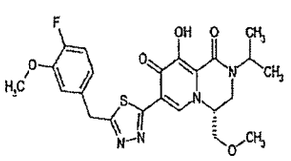
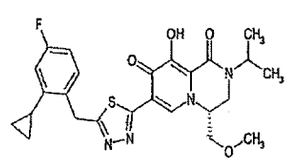
CUADRO 1-68

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
242		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H, J=8.5, 5.6 Hz), 7.11 (t, 2H, J=8.5 Hz), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H, J=13.9, 4.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J=13.9, 1.4 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.58 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.68 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.16 (d, 3H, J=2.0 Hz).
243		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J=13.7, 1.6 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.1, 5.6 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.1, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).
244		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.1 Hz), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J=13.7, 1.6 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.1, 5.6 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.1, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).

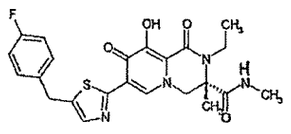
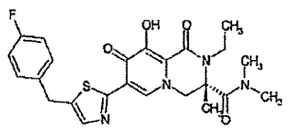
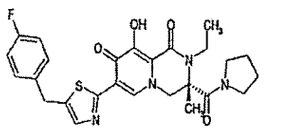
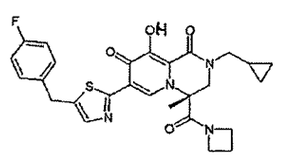
CUADRO 1-69

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
245		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.79 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.78 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.61-3.44 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.09 (d, 3H, J=6.7 Hz), 0.62 (d, 2H, J=7.4 Hz), 0.46-0.41 (m, 2H).
246		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (t, 1H, J=5.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (d, 1H, J=13.9 Hz), 3.78 (d, 1H, J=13.9 Hz), 2.98-2.84 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J=7.2 Hz), 1.12 (d, 3H, J=7.2 Hz), 0.89-0.85 (m, 1H), 0.40-0.37 (m, 2H), 0.14-0.10 (m, 2H).
247		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.70 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H, J=11.1, 3.4 Hz), 3.48 (dd, 1H, J=11.1, 4.2 Hz), 3.11 (s, 3H), 1.72 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.33 (d, 3H, J=5.6 Hz), 1.31 (d, 3H, J=5.6 Hz).
248		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.19 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.10 (s, 3H, J=7.2 Hz).

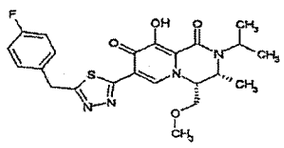
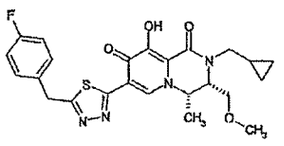
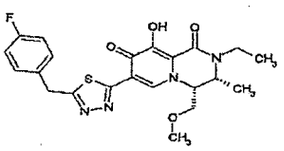
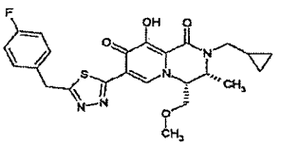
CUADRO 1-70

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
249		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.68 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (br t, 1H, J=5.1 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.09 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.64–3.55 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.10 (s, 3H, J=7.2 Hz), 0.98 (s, 3H, J=7.2 Hz).
250		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.94–6.90 (m, 1H), 4.99–4.95 (m, 1H), 4.80–4.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H, J=13.9, 1.4 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).
251		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.80 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, J=8.5, 6.5 Hz), 7.02 (td, 1H, 8.5, 2.8 Hz), 6.81 (dd, 1H, J=8.5, 2.8 Hz), 4.98–4.94 (m, 1H), 4.78–4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.83 (dd, 1H, J=13.7, 4.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, J=13.7, 1.4 Hz), 3.62 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.06–1.99 (m, 1H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz), 0.90–0.84 (m, 2H), 0.66–0.63 (m, 2H).

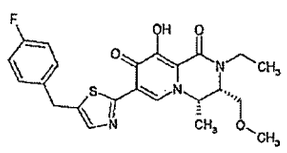
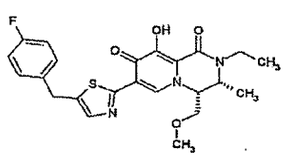
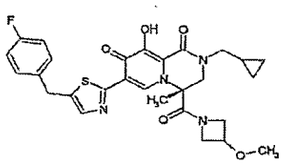
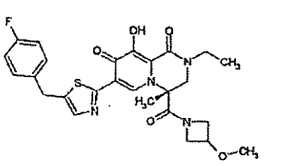
CUADRO 1-71

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
252		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.37 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.54 (d, 3H, J=4.4 Hz), 1.65 (s, 3H), 1.51 (t, 3H, J=7.1 Hz).
253		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.86 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.46 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.99 (br s, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
254		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.86 (d, 1H, J=13.9 Hz), 4.46 (d, 1H, J=13.9 Hz), 4.30-4.03 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.46-3.17 (m, 3H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, J=7.1 Hz).
255		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.70 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.96 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, J=13.9, 6.9 Hz), 3.25 (dd, 1H, J=13.9, 7.5 Hz), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H).

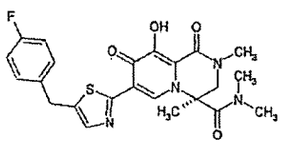
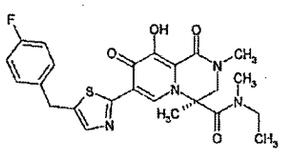
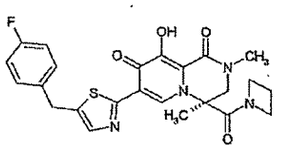
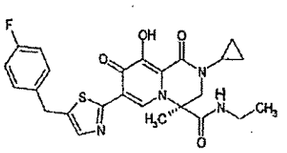
CUADRO 1-72

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
256		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.77 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H, J=11.9, 2.2 Hz), 3.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.27 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.05 (d, 3H, J=6.5 Hz).
257		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.76 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (q, 1H, J=4.0 Hz), 3.71 (dd, 1H, J=14.1, 7.3 Hz), 3.62 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J=14.1, 6.9 Hz), 3.16 (s, 3H), 1.69 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.22-1.16 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 1H), 0.34-0.29 (m, 1H).
258		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.82 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.17 (t, 3H, J=7.3 Hz).
259		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.78 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H, J=11.5, 8.5 Hz), 3.85 (dd, 1H, J=11.5, 3.0 Hz), 3.56 (dd, 1H, J=14.1, 7.5 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, J=14.1, 6.9 Hz), 1.24 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 2H), 0.41-0.30 (m, 2H).

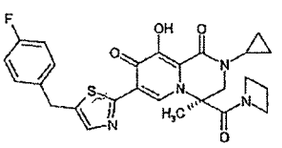
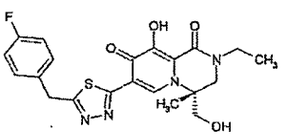
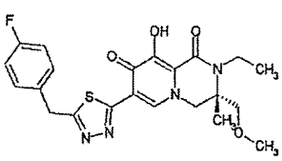
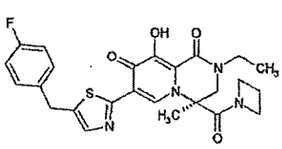
CUADRO 1-73

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
260		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (q, 1H, J=4.1 Hz), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.56 (d, 2H, J=4.6 Hz), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.61 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz).
261		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.15 (t, 3H, J=7.1 Hz).
262		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.71 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.98 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.34-0.28 (m, 2H).
263		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.14 (br t, 2H, J=8.8 Hz), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11-3.90 (m, 5H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.09 (t, 3H, J=6.6 Hz).

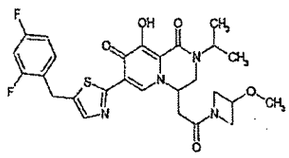
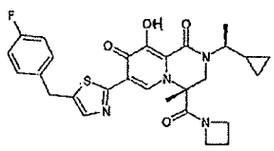
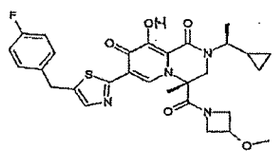
CUADRO 1-74

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
264		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H, J=8.2, 5.9 Hz), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.90 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.05 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.91 (s, 3H).
265		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.89 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.98 (t, 3H, J=7.1 Hz).
266		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).
267		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.73 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (br t, 1H, J=5.6 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.93 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.81-0.69 (m, 2H), 0.62-0.56 (m, 1H).

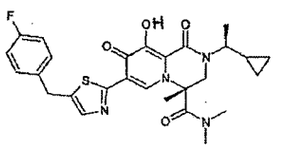
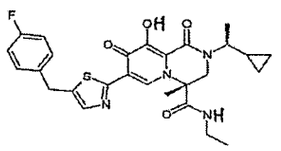
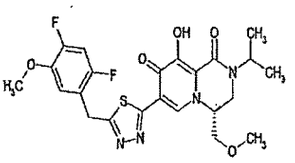
CUADRO 1-75

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
268		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.70 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.92 (d, 1H, J=13.2 Hz), 3.87–3.82 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, J=13.2 Hz), 3.50–3.42 (m, 1H), 2.89–2.84 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 0.91–0.85 (m, 1H), 0.82–0.73 (m, 2H), 0.67–0.61 (m, 1H).
269		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.18 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.74 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.64 (d, 1H, J=11.8 Hz), 3.62 (d, 1H, J=11.8 Hz), 3.60–3.44 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.2 Hz).
270		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 4.53 (d, 1H, J=13.7 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.30 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.68–3.59 (m, 1H), 3.51 (d, 1H, J=10.4 Hz), 3.48–3.43 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
271		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.17–4.15 (m, 1H), 4.02 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.89 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.65–3.63 (m, 1H), 3.54–3.44 (m, 2H), 2.10–2.06 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, J=7.1 Hz).

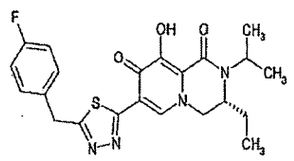
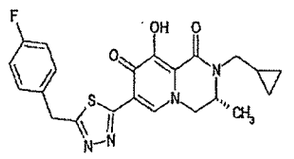
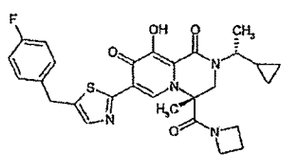
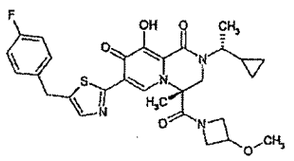
CUADRO 1-76

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
272		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.65 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.24 (dt, 1H, J=14.0, 5.0 Hz), 7.06 (td, 1H, J=8.5, 2.3 Hz), 5.10–5.03 (m, 1H), 4.80–4.73 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.18–4.04 (m, 2H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.87–3.71 (m, 3H), 3.61–3.53 (m, 1H), 3.15 (s, 1.5H), 3.08 (s, 1.5H), 2.66–2.58 (m, 2H), 1.15–1.11 (m, 6H).
273		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.21–4.17 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.93–3.76 (m, 5H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.13–1.10 (m, 1H), 0.64–0.58 (m, 1H), 0.43–0.38 (m, 2H), 0.20–0.15 (m, 1H).
274		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.21–4.14 (m, 3H), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.87–3.64 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.13–1.09 (m, 1H), 0.61–0.57 (m, 1H), 0.49–0.36 (m, 2H), 0.15–0.07 (m, 1H).

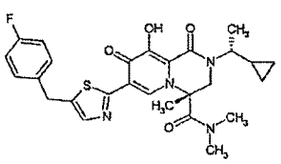
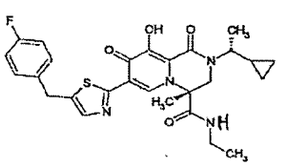
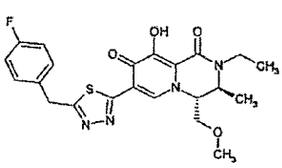
CUADRO 1-77

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
275		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.84 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.31 (d, 1H, J=14.3 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.93 (d, 1H, J=14.3 Hz), 3.83–3.75 (m, 1H), 2.98 (br s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.10–1.03 (m, 1H), 0.64–0.58 (m, 1H), 0.42–0.33 (m, 2H), 0.12–0.08 (m, 1H).
276		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.86 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (t, 1H, J=5.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 4.29 (d, 1H, J=13.7 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.81–3.73 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 1H), 3.02–2.96 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.13–1.07 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.62–0.57 (m, 1H), 0.37–0.31 (m, 2H), 0.18–0.12 (m, 1H).
277		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.82 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 4.99–4.97 (m, 1H), 4.80–4.74 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J=13.5, 4.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H, J=13.5, 1.2 Hz), 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.15 (d, 3H, J=2.0 Hz).

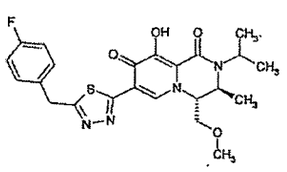
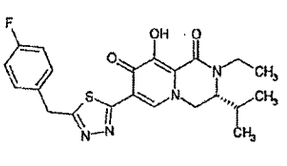
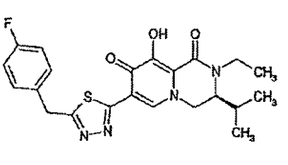
CUADRO 1-78

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
278		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.45 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.71–4.67 (m, 1H), 4.56–4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30–4.25 (m, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.46–1.38 (m, 1H), 1.29 (d, 3H, J=2.4 Hz), 1.27 (d, 3H, J=2.0 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz).
279		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.60 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 4.50–4.46 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41 (dd, 1H, J=13.1, 3.6 Hz), 4.20–4.17 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, J=14.0, 7.1 Hz), 3.22 (dd, 1H, J=14.0, 7.0 Hz), 1.24 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.14–1.10 (m, 1H), 0.56–0.47 (m, 2H), 0.39–0.36 (m, 1H), 0.33–0.29 (m, 1H).
280		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.21–4.13 (m, 2H), 3.86–3.73 (m, 5H), 2.14–2.06 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.15–1.07 (m, 1H), 0.64–0.58 (m, 1H), 0.45–0.38 (m, 2H), 0.23–0.20 (m, 1H).
281		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.74 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.15–4.04 (m, 4H), 3.89–3.78 (m, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.15 (s, 1.5H), 3.14 (s, 1.5H), 1.98 (s, 3H), 1.19–1.11 (m, 4H), 0.61–0.57 (m, 1H), 0.49–0.38 (m, 2H), 0.22–0.19 (m, 1H).

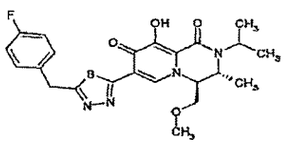
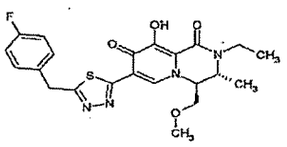
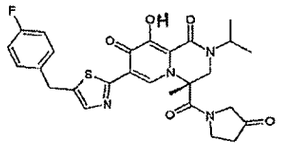
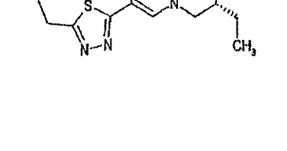
CUADRO 1-79

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
282		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.84 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 4.24 (d, 1H, J=14.3 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.93 (d, 1H, J=14.3 Hz), 3.89–3.81 (m, 1H), 2.94 (br s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.15–1.09 (m, 1H), 0.63–0.58 (m, 1H), 0.48–0.39 (m, 2H), 0.26–0.22 (m, 1H).
283		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.77 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (t, 1H, J=5.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.29 (d, 1H, J=13.9 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.92 (d, 1H, J=13.9 Hz), 3.89–3.83 (m, 1H), 3.16–3.02 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.03–1.01 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.62–0.58 (m, 1H), 0.47–0.39 (m, 2H), 0.24–0.19 (m, 1H).
284		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.83 (br t, 1H, J=6.6 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.04 (q, 1H, J=6.2 Hz), 3.95–3.86 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J=10.4, 5.3 Hz), 3.53 (dd, 1H, J=10.4, 7.9 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.16–3.07 (m, 1H), 1.26 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz).

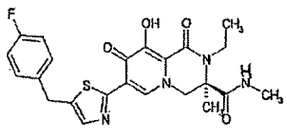
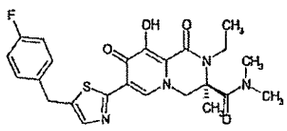
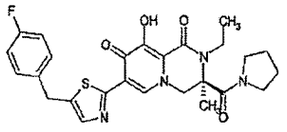
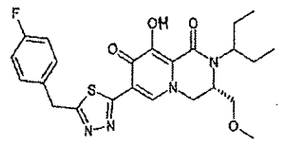
CUADRO 1-80

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
285		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.82 (br t, 1H, J=6.0 Hz), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.16 (q, 1H, J=6.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, J=10.3, 5.4 Hz), 3.49 (dd, 1H, J=10.3, 7.9 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.26 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.21 (t, 3H, J=6.8 Hz).
286		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.53 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J=13.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J=13.8, 4.3 Hz), 4.01 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 3.74 (br t, 1H, J=5.0 Hz), 3.74 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 1.92 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.99 (d, 3H, J=6.9 Hz), 0.79 (d, 3H, J=6.9 Hz).
287		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.53 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J=13.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J=13.8, 4.3 Hz), 4.01 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 3.74 (br t, 1H, J=5.0 Hz), 3.74 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 1.92 (td, 1H, J=13.8, 6.9 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.99 (d, 3H, J=6.9 Hz), 0.79 (d, 3H, J=6.9 Hz).

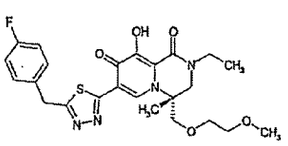
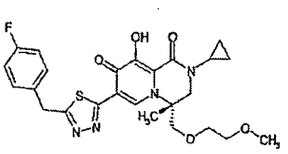
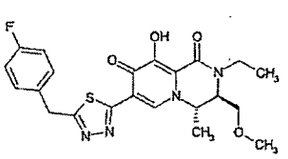
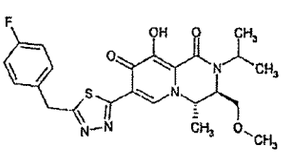
CUADRO 1-81

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
288		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.67 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.82 (br t, 1H, J=6.0 Hz), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.16 (q, 1H, J=6.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, J=10.3, 5.4 Hz), 3.49 (dd, 1H, J=10.3, 7.9 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.26 (d, 3H, J=2.0 Hz), 1.21 (t, 3H, J=6.8 Hz).
289		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.66 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.83 (br t, 1H, J=6.6 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.04 (q, 1H, J=6.2 Hz), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J=10.4, 5.3 Hz), 3.53 (dd, 1H, J=10.4, 7.9 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 1.26 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz).
290		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.86 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.10 (d, 3H, J=6.5 Hz).
291		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.53 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J=13.5, 3.8 Hz), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz).

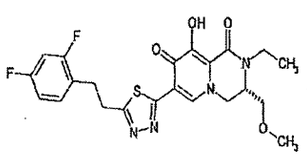
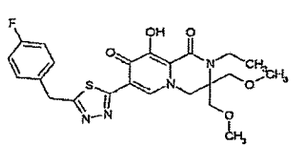
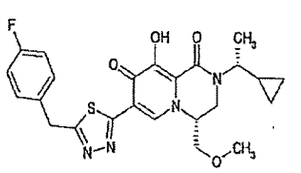
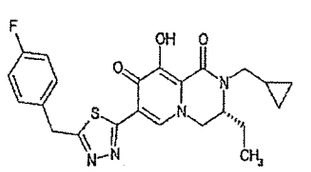
CUADRO 1-82

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
292		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.37 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.54 (d, 3H, J=4.4 Hz), 1.65 (s, 3H), 1.51 (t, 3H, J=7.1 Hz).
293		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.40 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.86 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.46 (d, 1H, J=14.1 Hz), 4.19 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.99 (br s, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
294		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.86 (d, 1H, J=13.9 Hz), 4.46 (d, 1H, J=13.9 Hz), 4.30-4.03 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.46-3.17 (m, 3H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, J=7.1 Hz).
295		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.46 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.68 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J=13.5, 3.7 Hz), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, J=10.2, 3.9 Hz), 3.41 (dd, 1H, J=10.2, 7.0 Hz), 3.17 (s, 3H), 1.77-1.59 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.85 (t, 3H, J=7.3 Hz).

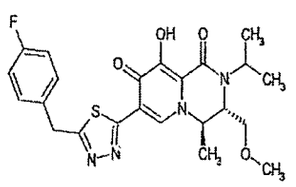
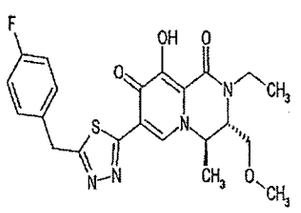
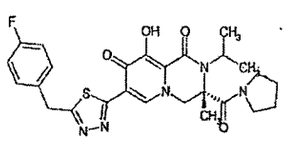
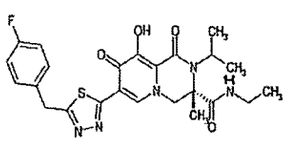
CUADRO 1-83

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
296		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.19 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86–3.76 (m, 3H), 3.70 (d, 1H, J=10.4 Hz), 3.63–3.45 (m, 4H), 3.35–3.33 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, J=7.2 Hz).
297		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.21 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80–3.63 (m, 4H), 3.51–3.44 (m, 2H), 3.35–3.33 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.95–2.90 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.93–0.76 (m, 4H).
298		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.51 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.91 (q, 1H, J=6.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.04–3.95 (m, 2H), 3.52 (dd, 1H, J=10.3, 5.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J=10.3, 6.5 Hz), 3.22 (s, 3H), 3.20–3.13 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
299		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.95 (q, 1H, J=6.5 Hz), 4.58–4.51 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07–4.04 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J=10.5, 4.1 Hz), 3.36 (dd, 1H, J=10.5, 7.9 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.39 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.29 (d, 3H, J=5.0 Hz), 1.27 (d, 3H, J=5.0 Hz).

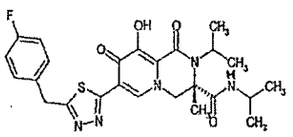
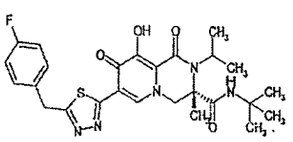
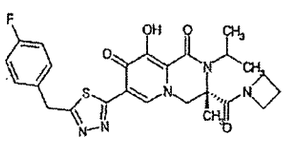
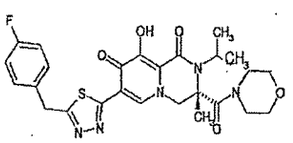
CUADRO 1-84

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
300		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J=15.3, 8.7 Hz), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.02 (td, 1H, J=8.7, 2.4 Hz), 4.63 (d, 1H, J=13.3 Hz), 4.42 (dd, 1H, J=13.3, 4.3 Hz), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.87 (td, 1H, J=14.0, 7.1 Hz), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.40 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.1 Hz).
301		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.61 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 6H), 3.26 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
302		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.63 (dd, 1H, J=10.3, 5.7 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=10.3, 7.7 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H), 0.47-0.36 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 1H).
303		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.69 (d, 1H, J=13.3 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H, J=13.3, 3.4 Hz), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J=13.9, 7.1 Hz), 3.16 (dd, 1H, J=13.9 7.2 Hz), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 1H), 0.34-0.30 (m, 1H).

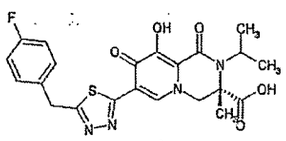
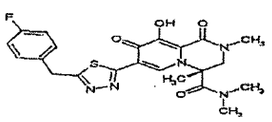
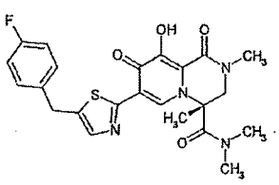
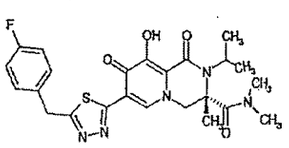
CUADRO 1-85

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
304		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.95 (q, 1H, J=6.5 Hz), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J=10.5, 4.1 Hz), 3.36 (dd, 1H, J=10.5, 7.9 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.39 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.29 (d, 3H, J=5.0 Hz), 1.27 (d, 3H, J=5.0 Hz).
305		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.51 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.91 (q, 1H, J=6.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.52 (dd, 1H, J=10.3, 5.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J=10.3, 6.5 Hz), 3.22 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.19 (t, 3H, J=7.1 Hz).
306		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.70 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.11-3.06 (m, 4H), 3.60 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 2.06-1.63 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
307		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.65 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.53 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 3.20-3.09 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

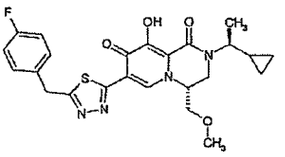
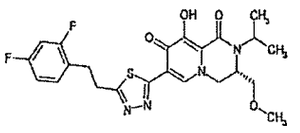
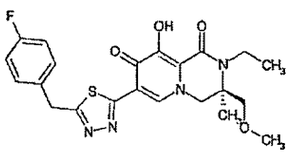
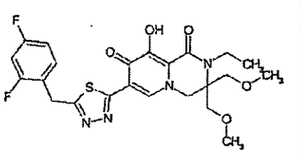
CUADRO 1-86

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
308		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.91 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 3.48 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.51 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
309		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.40 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 1.54 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.50 (s, 3H), 1.41 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.29 (s, 9H).
310		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.66 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.68–3.76 (m, 4H), 4.64 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.46 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.69 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 2.28–2.15 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.44 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
311		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.67 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.71 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.75–3.40 (m, 9H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.42 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

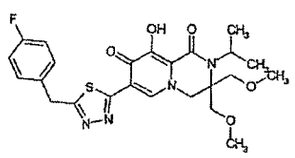
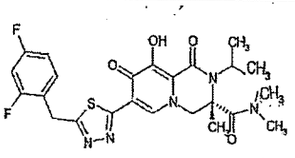
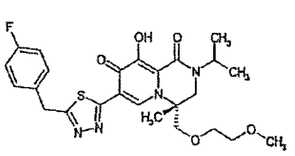
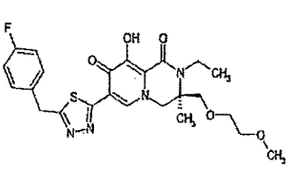
CUADRO 1-87

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
312		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.99 (br s, 1H), 12.50 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.13 (m, 2H), 4.78 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.85 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 1.66 (s, 3H), 1.49 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.45 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
313		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.88 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.21 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
314		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.20 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.91 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.92 (s, 3H).
315		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.70 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H). 7.22–7.16 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.45 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 3.08 (s, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.42 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

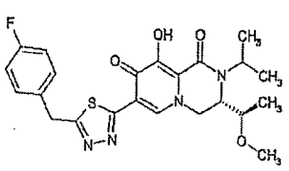
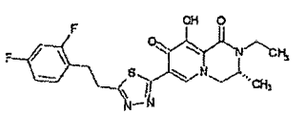
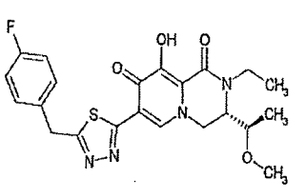
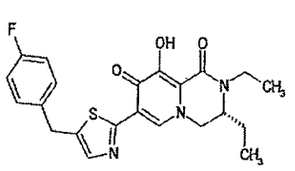
CUADRO 1-88

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
316		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.79 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.18-1.07 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.50-0.37 (m, 2H), 0.31-0.20 (m, 1H).
317		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.48 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, J = 13.6, 1.4 Hz), 4.48 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 13.6, 3.6 Hz), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J = 10.4, 4.2 Hz), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
318		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.71 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.31 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
319		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.63 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.58 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.54 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.26 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

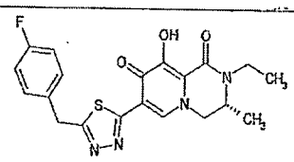
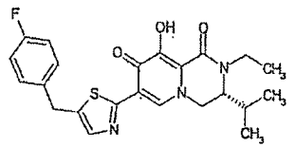
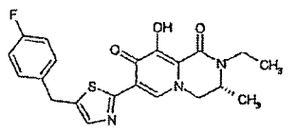
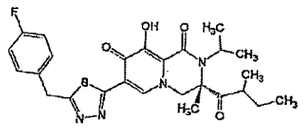
CUADRO 1-89

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
320		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.74 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.94 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 3.66 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.51 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.27 (s, 6H), 1.45 (d, 6H, J = 6.6 Hz).
321		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.71 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.54 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.45 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 3.07 (s, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.42 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
322		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 13.25 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.79 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.80–3.73 (m, 2H), 3.71–3.64 (m, 2H), 3.55–3.43 (m, 2H), 3.37–3.31 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
323		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.23–7.15 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.31 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.71–3.46 (m, 4H), 3.46–3.42 (m, 2H), 3.29–3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

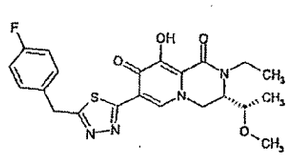
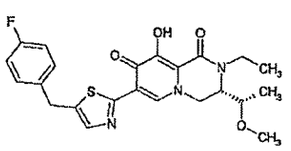
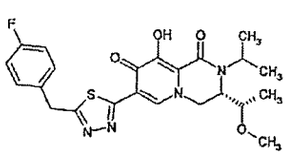
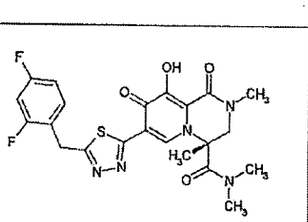
CUADRO 1-90

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
324		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.52 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 4.82 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 13.5, 4.5 Hz), 4.01–3.96 (m, 1H), 3.64–3.55 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.33 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.2 Hz).
325		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.64 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.23–7.15 (m, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 4.50–4.37 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 1H), 3.88–3.76 (m, 1H), 3.40 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30–3.19 (m, 1H), 3.10 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
326		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 13.5, 4.6 Hz), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.66–3.58 (m, 1H), 3.31–3.18 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
327		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.42 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 13.2, 3.7 Hz), 4.20 (s, 2H), 3.95–3.83 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.22–3.11 (m, 1H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.50–1.36 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

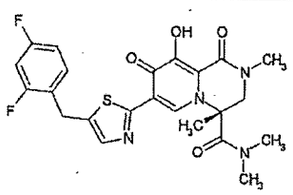
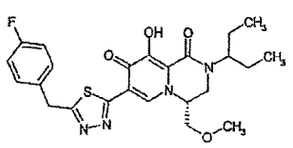
CUADRO 1-91

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
328		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.62 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 4.49–4.35 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15–4.07 (m, 1H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.31–3.18 (m, 1H), 1.26–1.14 (m, 6H).
329		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.33 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.71 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 13.9, 4.4 Hz), 4.20 (s, 2H), 4.07–3.94 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.98 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.78 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
330		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.52 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 2H), 4.46–4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14–4.04 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.29–3.18 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
331		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.68 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.77 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.16–3.03 (m, 5H), 3.44 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 1.63 (s, 3H), 1.49 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.42 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.09–1.00 (m, 3H).

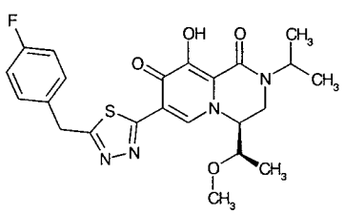
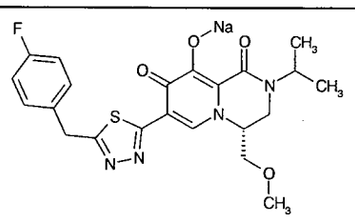
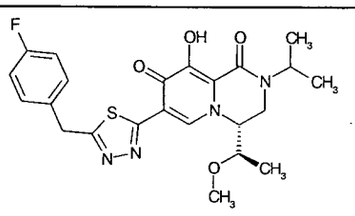
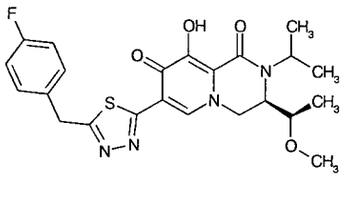
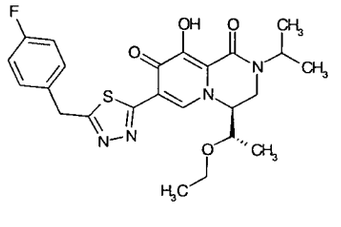
CUADRO 1-92

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
332		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.50 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 14.0, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.39 (dd, 1H, J = 14.0, 4.2 Hz), 4.04–3.98 (m, 1H), 3.97–3.92 (m, 1H), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.26–3.18 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.2 Hz).
333		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.64 (dd, 1H, J = 13.6, 1.5 Hz), 4.37 (dd, 1H, J = 13.6, 4.0 Hz), 4.20 (s, 2H), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.51–3.40 (m, 1H), 3.27–3.19 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
334		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.47 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 13.9, 1.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.9, 3.5 Hz), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.41 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.39 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.3 Hz).
335		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.85 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33–7.25 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).

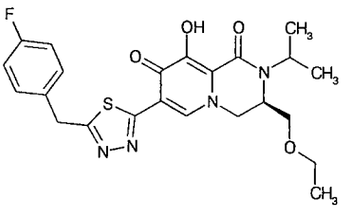
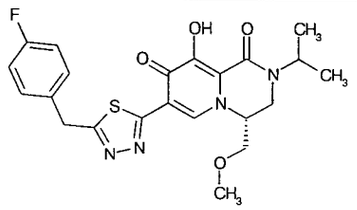
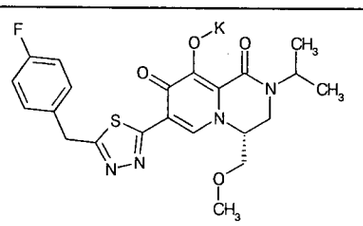
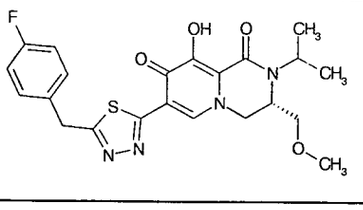
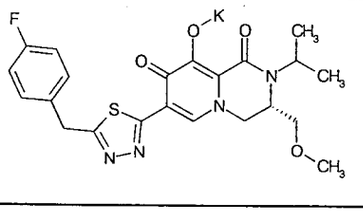
CUADRO 1-93

No.	Fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
336		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.21 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.93 (s, 3H).
337		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.86 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 5.02–4.94 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40–4.29 (m, 1H), 3.83–3.56 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.64–1.43 (m, 4H), 0.92–0.78 (m, 6H).

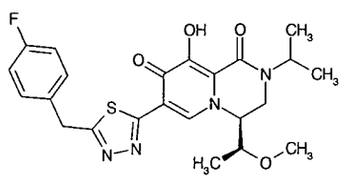
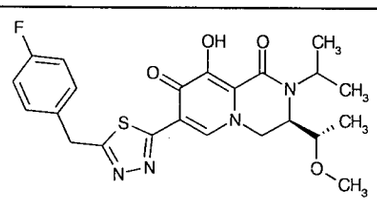
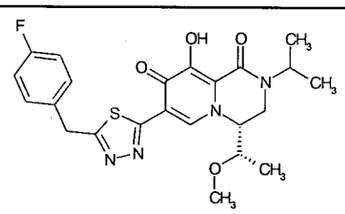
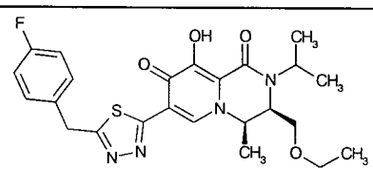
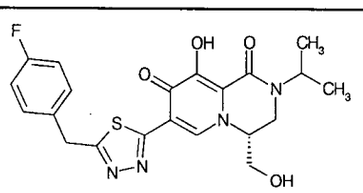
CUADRO 1-94

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
338		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.78 (quint, 1H, J = 6.9 Hz), 4.71 (ddd, 1H, J = 6.4, 4.0, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.87 (dd, 1H, J = 13.7, 1.6 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.58 (dq, 1H, J = 6.4, 6.0 Hz), 3.22 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
339			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.21 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.85 (quint, 1H, J = 6.6 Hz), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.58-3.53 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.09 (d, 6H, J = 6.6 Hz).
340		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.65 (ddd, 1H, J = 8.2, 4.1, 0.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, J = 14.0, 4.1 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 14.0, 0.9 Hz), 3.52 (dq, 1H, J = 8.2, 6.2 Hz), 3.03 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.6 Hz).
341		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.95 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 13.8, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.8, 3.9 Hz), 4.10 (quint, 1H, J = 6.6 Hz), 3.96 (ddd, 1H, J = 6.6, 3.9, 1.5 Hz), 3.41 (dq, 1H, J = 6.6, 6.4 Hz), 3.24 (s, 3H), 1.39 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
342		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.77 (quint, 1H, J = 6.8 Hz), 4.60 (ddd, 1H, J = 8.4, 4.2, 0.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, J = 14.3, 4.2 Hz), 3.74 (dd, 1H, J = 14.3, 0.9 Hz), 3.56 (dq, 1H, J = 8.4, 6.2 Hz), 3.41 (dq, 1H, J = 9.5, 7.1 Hz), 2.91 (dq, 1H, J = 9.5, 7.1 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

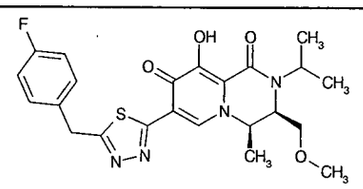
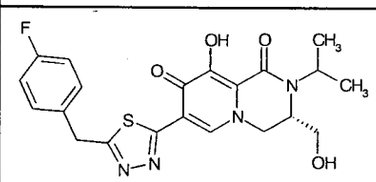
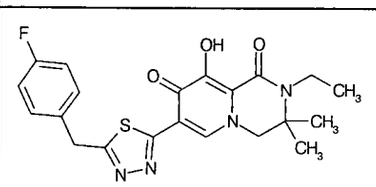
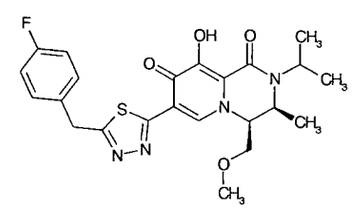
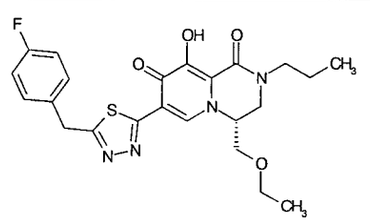
CUADRO 1-95

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
343		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.85 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, J = 12.4, 1.5 Hz), 4.48 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.2, 3.7 Hz), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, J = 10.5, 4.1 Hz), 3.45-3.30 (m, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
344			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 13.9, 1.6 Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 10.2, 6.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.2, 7.7 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
345			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.10 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.83 (quint, 1H, J = 6.7 Hz), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.05 (d, 6H, J = 6.7 Hz).
346			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.44 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.3 Hz).
347			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.02 (br s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 4.73-4.59 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

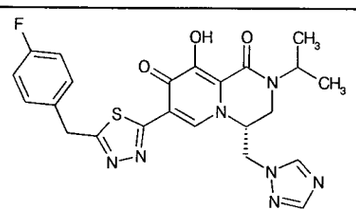
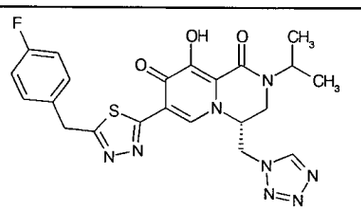
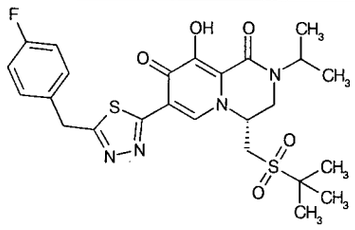
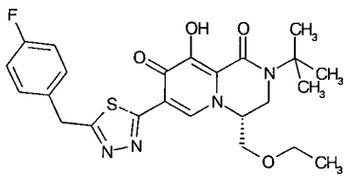
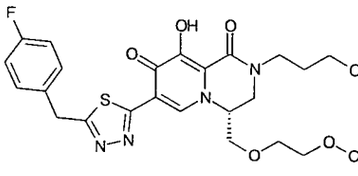
CUADRO 1-96

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
348		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.81 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, J = 14.1, 3.7 Hz), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.24-1.13 (m, 9H).
349		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.40 (dd, 2H, J = 8.3, 5.6 Hz), 7.17 (dd, 2H, J = 8.3, 8.4 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.33 (t, 6H, J = 6.0 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 7.0 Hz).
350		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.78 (quint, 1H, J = 6.9 Hz), 4.70 (dd, 1H, J = 6.4, 4.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.77 (dd, 1H, J = 13.7, 4.2 Hz), 3.58 (dq, 1H, J = 6.4, 6.0 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
351		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.71 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, J = 11.1, 3.7 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 11.1, 3.9 Hz), 3.27 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.75 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.32 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
352			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.79 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86-3.64 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

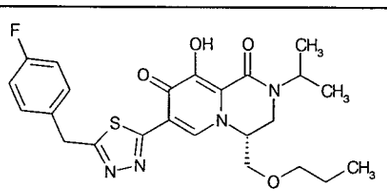
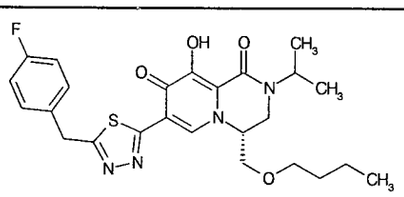
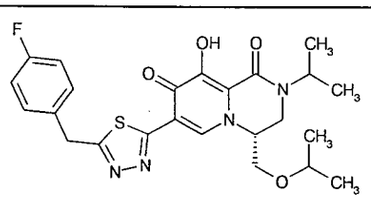
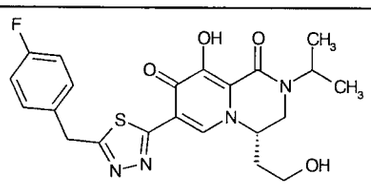
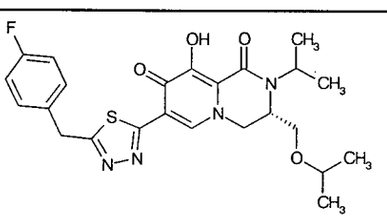
CUADRO 1-97

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
353		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.75 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.32 (t, 6H, J = 6.5 Hz).
354		HBr	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.80 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.33 (dd, 1H, J = 13.3, 3.6 Hz), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H, J = 11.4, 3.7 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 11.4, 8.1 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
355		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.78 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.36 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
356		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.71 (ddd, 1H, J = 8.0, 2.2, 2.0 Hz), 4.56 (quint, 1H, J = 6.9 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H, J = 11.7, 2.2 Hz), 3.45 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.27 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
357		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.41 (tt, 2H, J = 8.7, 3.1 Hz), 7.18 (tt, 2H, J = 8.9, 2.5 Hz), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 13.8, 4.3 Hz), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 8.2 Hz).

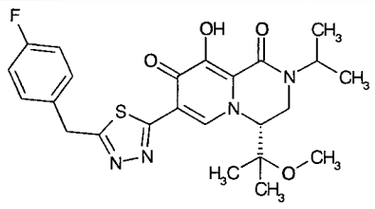
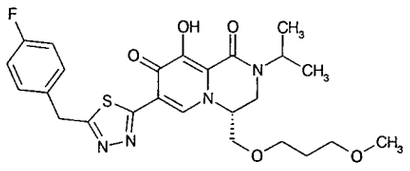
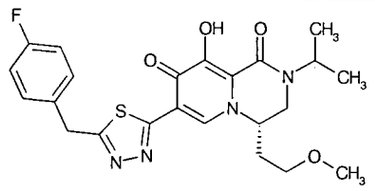
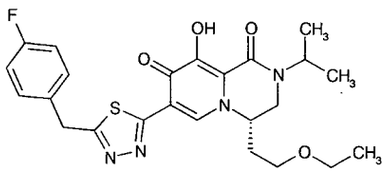
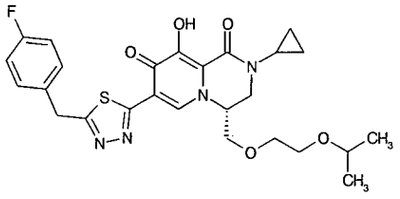
CUADRO 1-98

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
358		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.90 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.89-4.60 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 1.25 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
359		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.88 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.48-5.38 (m, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (d, 2H, J = 3.0 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
360		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.85 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.52-5.41 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.66 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 1.29 (s, 9H), 1.21 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
361		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (dd, 1H, J = 14.0, 1.5 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 10.2, 6.7 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.2, 7.5 Hz), 3.50-3.41 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
362		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.80 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 13.6, 4.3 Hz), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.70-3.46 (m, 5H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

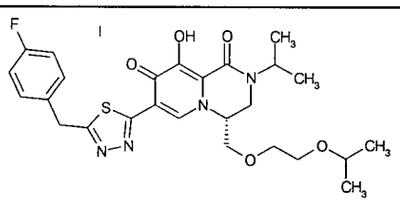
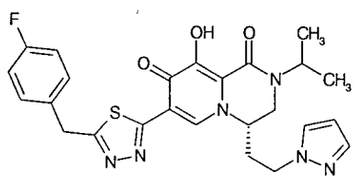
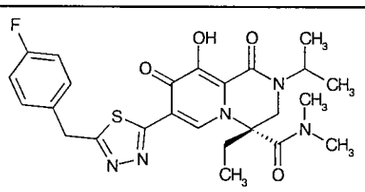
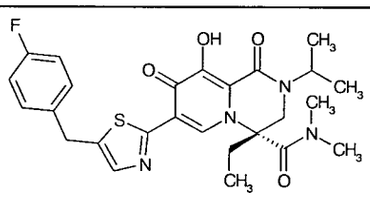
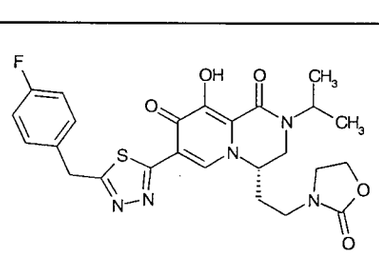
CUADRO 1-99

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
363		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.01-4.91 (br m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.88-3.54 (m, 4H), 3.41-3.24 (m, 2H), 1.41 (td, 2H, J = 13.9, 7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.74 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
364		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.76 (sep, 1H, J = 7.0), 4.46 (s, 2H), 3.88-3.52 (m, 4H), 3.43-3.24 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 8H), 0.69 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
365		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85-3.45 (m, 5H), 1.21-1.12 (m, 6H), 1.02 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.96 (d, 3H, J = 6.3 Hz).
366			^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H, J = 14.1, 3.5 Hz), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
367		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.42 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.35 (dd, 1H, J = 13.3, 4.0 Hz), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, J = 10.5, 3.6 Hz), 3.48-3.39 (m, 2H), 1.30 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.95-0.90 (m, 6H).

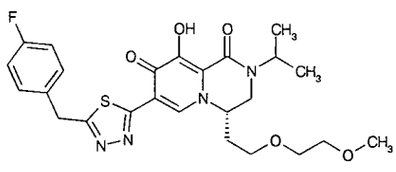
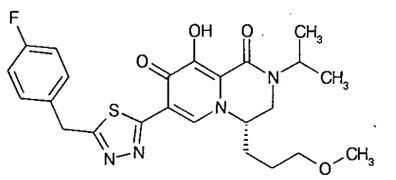
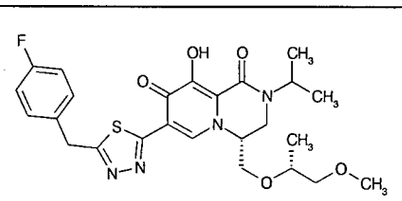
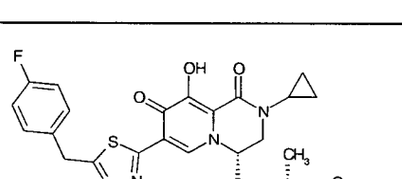
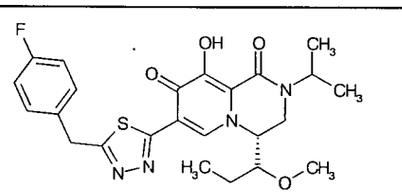
CUADRO 1-100

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
368		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.78 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.74 (quint, 1H, J = 7.1 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.10 (s, 3H).
369		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 10.3, 5.4 Hz), 3.58 (dd, 1H, J = 10.3, 7.7 Hz), 3.45 (dt, 1H, J = 11.4, 4.6 Hz), 3.34 (dt, 1H, J = 11.4, 4.8 Hz), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.16 (dd, 6H, J = 6.9, 2.4 Hz).
370		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.78 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89-3.65 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
371		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.91-4.73 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.90-3.63 (m, 2H), 3.58-3.01 (m, 4H), 2.11-1.79 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
372		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.81 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 10.5, 5.6 Hz), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.53-3.32 (m, 5H), 2.93-2.85 (m, 1H), 0.96-0.69 (m, 4H), 0.93 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

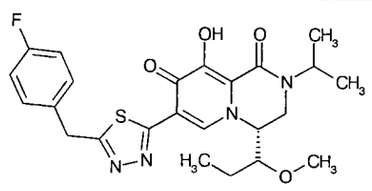
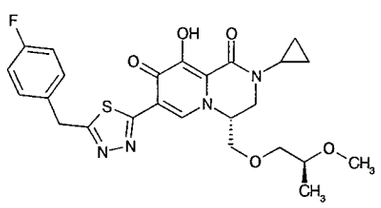
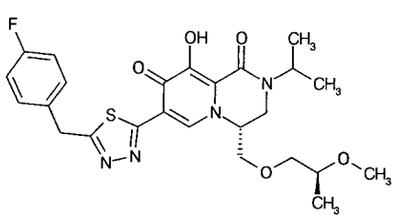
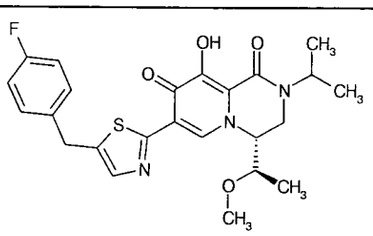
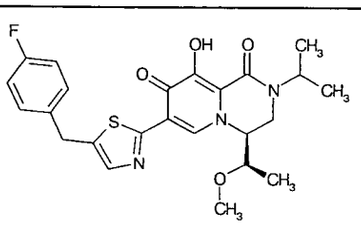
CUADRO 1-101

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
373		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, J = 10.3, 5.8 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 10.3, 7.9 Hz), 3.54-3.32 (m, 5H), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.92 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
374		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.89 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.20 (dd, 1H, J = 2.2, 1.8 Hz), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.78 (quint, 1H, J = 7.1 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.6, 3.6 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 13.6, 0.9 Hz), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 7.1 Hz).
375		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.19 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.93 (s, 6H), 2.61-2.11 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
376		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.09 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.91 (s, 6H), 2.47-2.07 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, J = 7.2 Hz).
377		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.78 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.80 (quint, 1H, J = 6.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 1.95 (dt, 2H, J = 7.1, 7.9 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

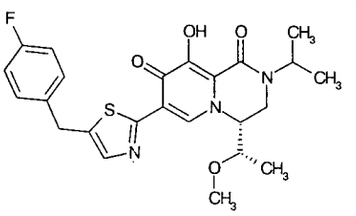
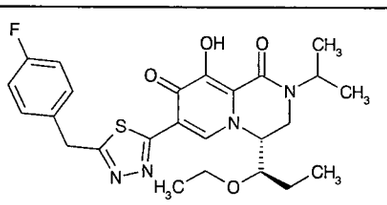
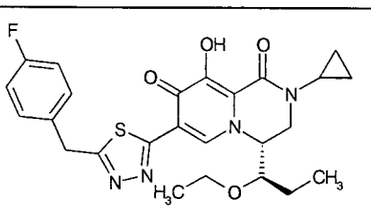
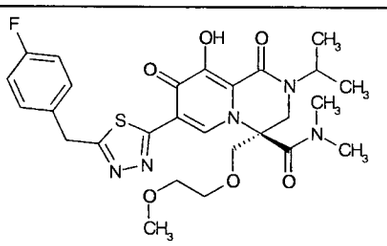
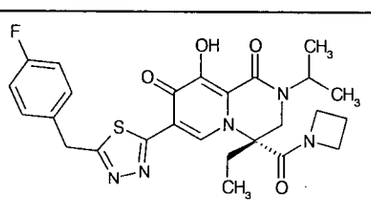
CUADRO 1-102

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
378		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.78 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.85 (dd, 1H, J = 13.6, 3.6 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 13.6, 0.9 Hz), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
379		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.78 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.79 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.83 (dd, 1H, J = 13.8, 3.6 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 13.8, 1.5 Hz), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz).
380		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.85 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.92-4.83 (br m, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85-3.62 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 6H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz).
381		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.85 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.86-4.76 (br m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 13.4, 4.2 Hz), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 0.92 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.91-0.70 (m, 4H).
382		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.78 (quint, 1H, J = 6.9 Hz), 4.70 (dd, 1H, J = 9.0, 3.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.87 (dd, 1H, J = 14.5, 3.7 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 3.32 (ddd, 1H, J = 9.0, 3.6, 6.0 Hz), 2.96 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.19 (dd, 6H, J = 10.9, 6.9 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

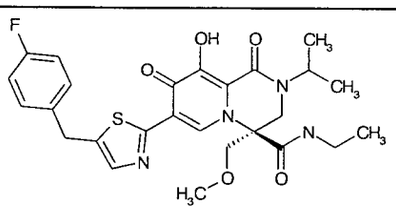
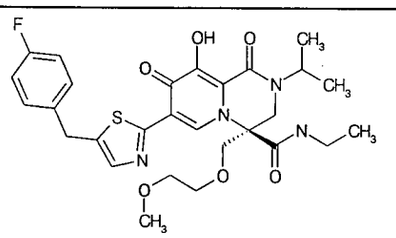
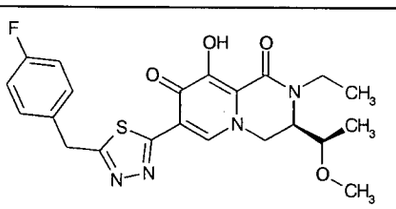
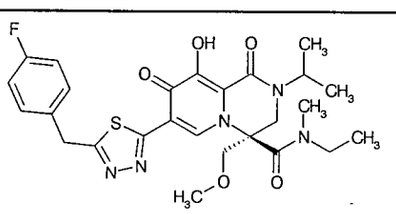
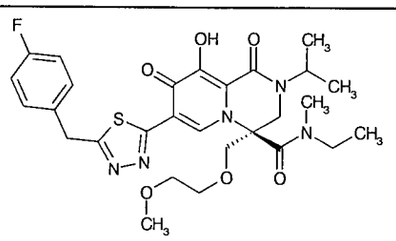
CUADRO 1-103

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
383		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.88 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.77 (quint, 1H, J = 6.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.5 Hz).
384		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.82 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 13.2, 4.2 Hz), 3.75-3.57 (m, 3H), 3.39-3.25 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 0.91-0.67 (m, 4H).
385		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.84 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.00-4.92 (br m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89-3.59 (m, 4H), 3.41-3.24 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.3 Hz).
386		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.69 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H, J = 14.1, 4.2 Hz), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 9H).
387		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.21-1.15 (m, 6H), 1.00 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

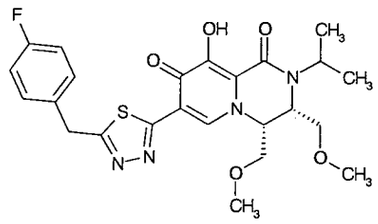
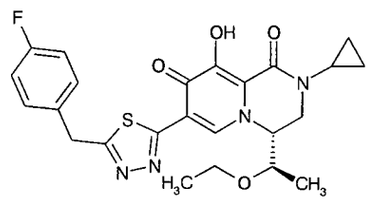
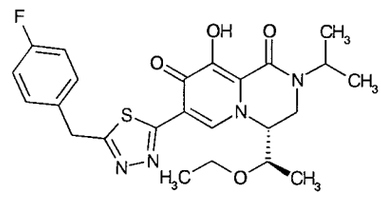
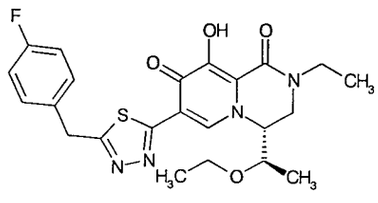
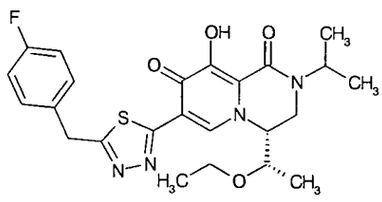
CUADRO 1-104

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
388		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 6H), 1.00 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
389		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H, J = 9.1, 2.6 Hz), 4.47 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H, J = 13.3, 3.8 Hz), 3.74 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.74 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
390		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.72 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H, J = 13.9, 3.8 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J = 9.3, 6.9 Hz), 2.94 (dd, 1H, J = 7.7, 3.6 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 1.55-1.38 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.78 (t, 3H, J = 6.5 Hz), 0.42-0.36 (m, 1H), 0.34-0.27 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 1H).
391		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.25 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.06 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.11-2.73 (m, 6H), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
392		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.76-4.62 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.78 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.70-3.57 (m, 1H), 2.50-2.22 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.16 (t, 6H, J = 6.8 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

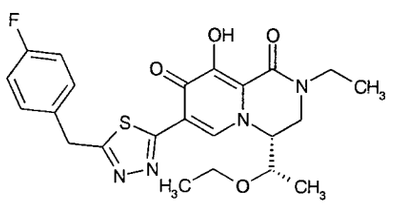
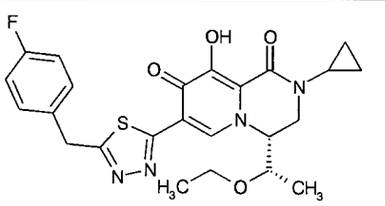
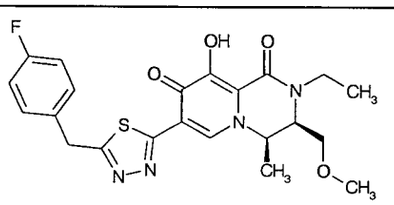
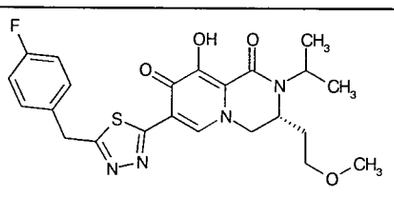
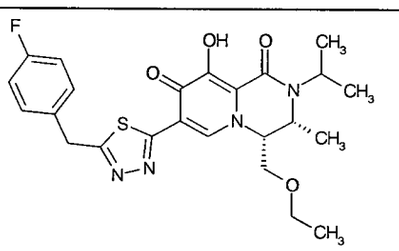
CUADRO 1-105

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
393		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.80 (s, 1H), 8.16 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.03 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.21-2.92 (m, 2H), 1.13 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.5 Hz).
394		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.88 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-2.96 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
395		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.50 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 14.0, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.39 (dd, 1H, J = 14.0, 4.2 Hz), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.2 Hz).
396		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.06 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.47-3.29 (m, 5H), 3.05-2.78 (m, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.08-0.97 (m, 3H).
397		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.23 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.06 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 3.73-3.24 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.06-2.84 (m, 3H), 1.16 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.07-0.94 (m, 3H).

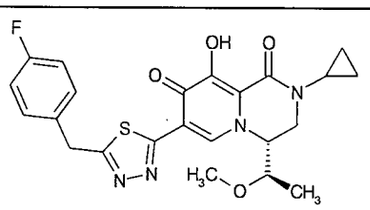
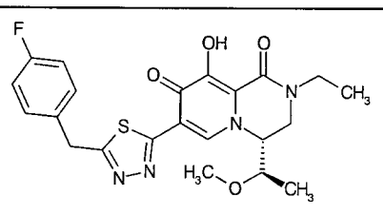
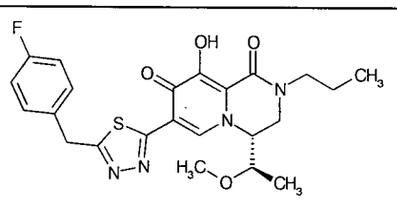
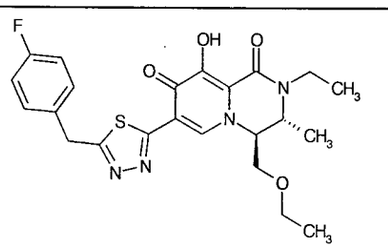
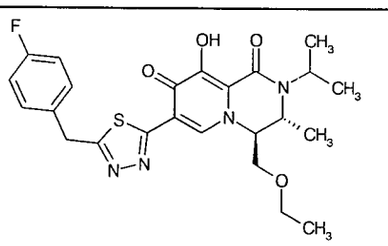
CUADRO 1-106

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
398		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.69 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H, J = 11.9, 2.2 Hz), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.33 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
399		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 14.1, 4.0 Hz), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 1.16 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.94-0.82 (m, 3H), 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.75-0.64 (m, 1H).
400		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 12.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, J = 14.3, 4.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 9H), 0.75 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
401		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 8.72 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dd, 1H, J = 14.1, 4.2 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.65-3.37 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.77 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
402		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.71 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 13.9, 4.2 Hz), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.19 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

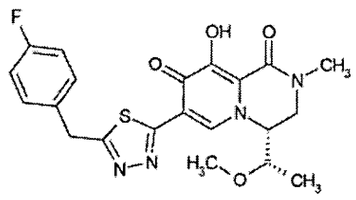
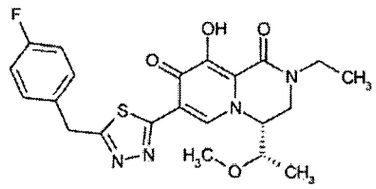
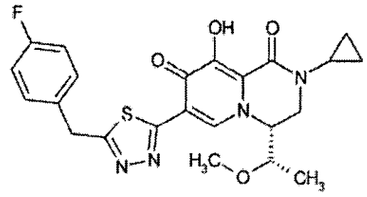
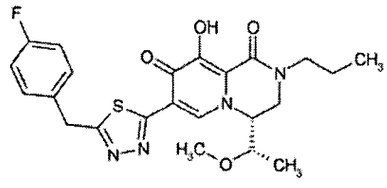
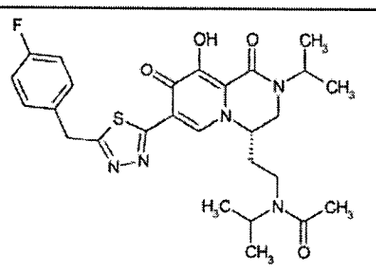
CUADRO 1-107

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
403		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.69 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 14.1, 4.4 Hz), 3.84 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
404		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 13.9, 4.2 Hz), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.04 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 1H).
405		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (q, 1H, J=4.0 Hz), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.59 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.1 Hz).
406		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.44 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.28 (d, 6H, J = 6.9 Hz).
407		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H, J = 11.7, 2.0 Hz), 3.71-3.62 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 9H), 1.05 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

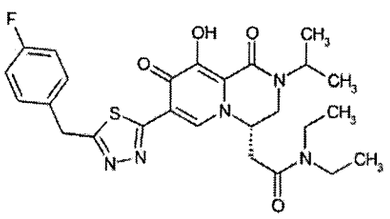
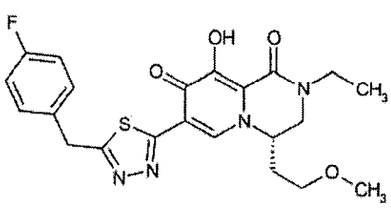
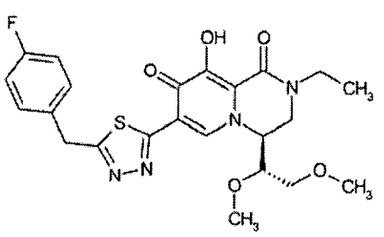
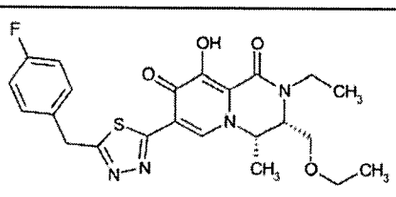
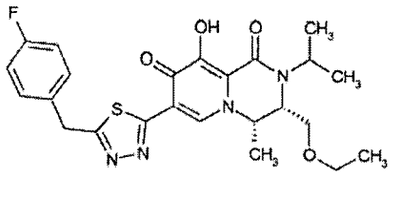
CUADRO 1-108

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
408		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, J = 14.1, 4.2 Hz), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.96-0.78 (m, 3H), 0.75-0.63 (m, 1H).
409		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.73 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dd, 1H, J = 14.1, 4.2 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 5.7 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
410		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.71 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H, J = 14.1, 4.0 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.60 (dt, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz).
411		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.67 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H, J = 10.6, 5.7 Hz), 3.55 (dd, 1H, J = 10.6, 7.6 Hz), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
412		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.68 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J = 10.5, 5.8 Hz), 3.56-3.32 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 9H), 1.02 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

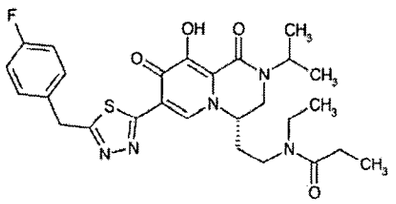
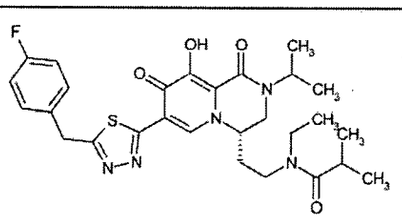
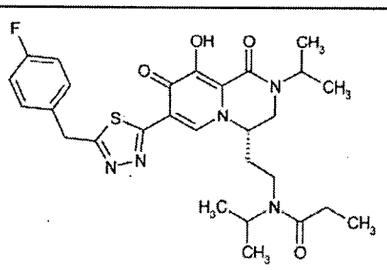
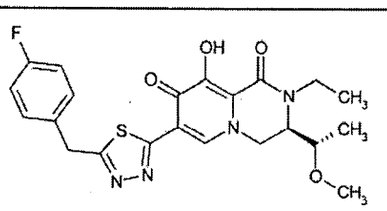
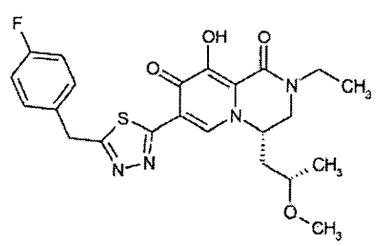
CUADRO 1-109

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
413		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.70 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.69 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.76 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
414		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.69 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
415		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H), 1.02 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 1H).
416		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.69 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, 1H, J = 13.9, 4.2 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.05 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
417		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.86 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.86-4.68 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.46-2.59 (m, 3H), 2.14-1.65 (m, 5H), 1.24 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.14-0.98 (m, 6H).

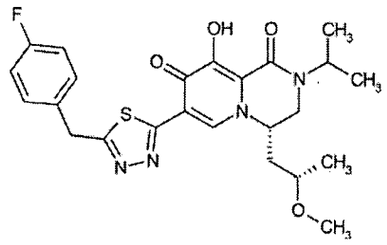
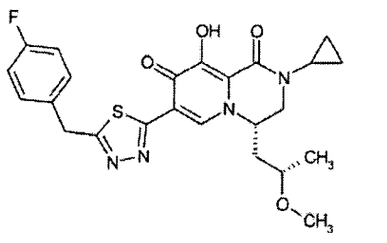
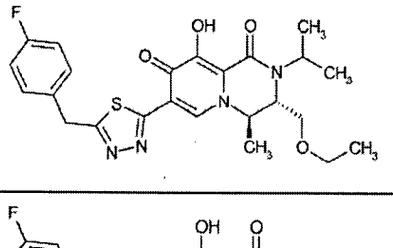
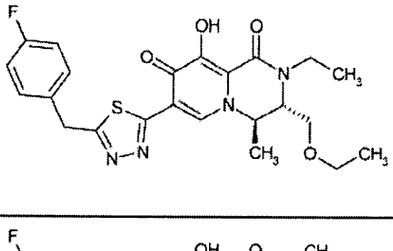
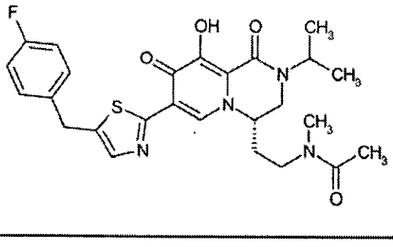
CUADRO 1-110

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H -NMR
418		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.84 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 3.37-3.11 (m, 4H), 2.87 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 1.13 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
419		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.73 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.15-1.83 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
420		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.75 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.20-1.13 (m, 3H).
421		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.90 (td, 1H, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.64 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 3.38-3.21 (m, 3H), 1.65 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 6.8 Hz),
422		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.72 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, J = 11.1, 3.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 11.1, 3.9 Hz), 3.27 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.75 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.32 (t, 6H, J = 6.8 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

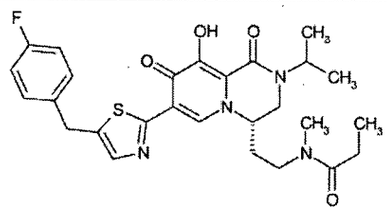
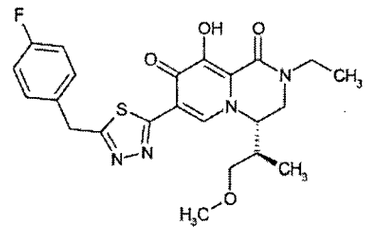
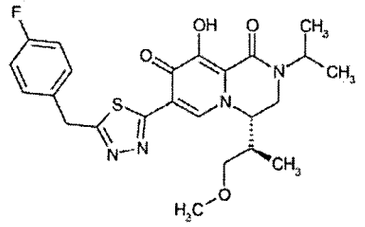
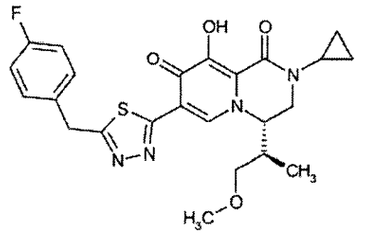
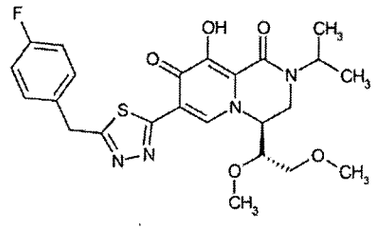
CUADRO 1-111

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
423		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 4.84-4.66 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.48-2.60 (m, 4H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.08-1.77 (m, 2H), 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.12-1.00 (m, 3H), 0.97 (t, 3H, J = 7.7 Hz).
424		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.02 (s, 0.25H), 8.94 (s, 0.75H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.95-4.66 (br m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.92-3.67 (m, 2H), 3.53-2.98 (br m, 4H), 2.87-2.53 (br m, 1H), 2.14-1.63 (br m, 2H), 1.29-0.86 (br m, 15H).
425		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.86 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.22-3.98 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.07 (t, 6H, J = 6.4 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz).
426		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 13.7, 4.8 Hz), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
427		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.65 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H, J = 13.5, 3.8 Hz), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.62 (dq, 1H, J = 13.7, 7.3 Hz), 3.45 (dq, 1H, J = 13.7, 7.3 Hz), 3.21 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

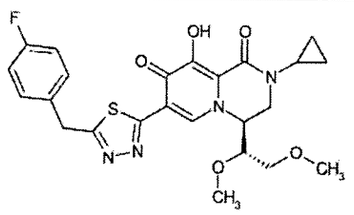
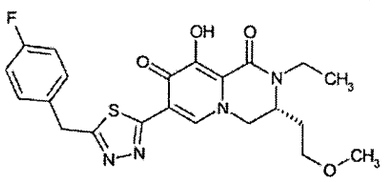
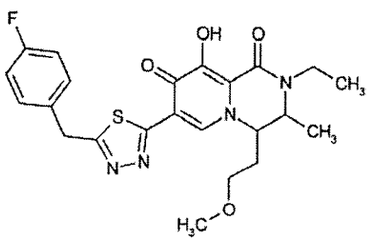
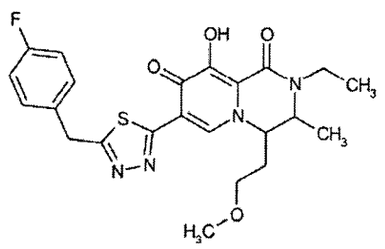
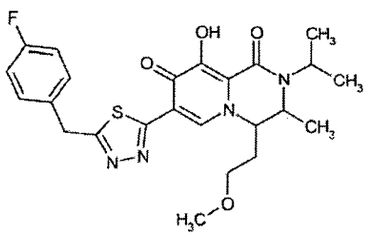
CUADRO 1-112

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
428		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.78 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.84 (dd, 1H, J = 13.5, 3.6 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 13.5, 1.3 Hz), 3.22 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 1.86 (ddd, 1H, J = 14.6, 9.9, 3.1 Hz), 1.77 (ddd, 1H, J = 14.6, 10.4, 4.9 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
429		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 13.2, 3.7 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 13.2, 0.9 Hz), 3.21 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.03 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.95-0.72 (m, 4H).
430		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.48 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.56 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, J = 10.5, 3.9 Hz), 3.45-3.31 (m, 3H), 1.40 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
431		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.50 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.92 (q, 1H, J = 6.7 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
432		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.80-8.74 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.97-4.55 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92-3.60 (m, 2H), 3.60-3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.08-1.59 (m, 5H), 1.22 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

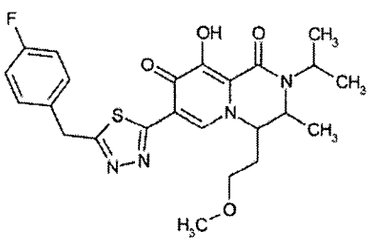
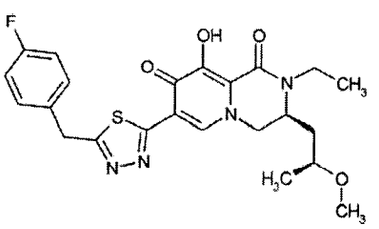
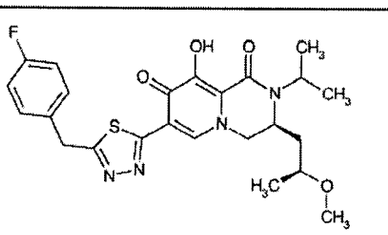
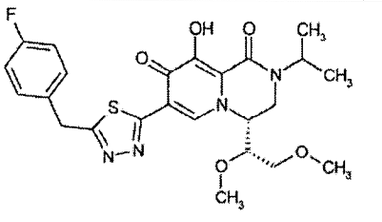
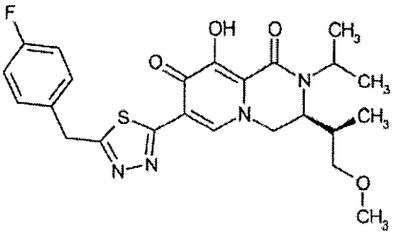
CUADRO 1-113

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
433		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 4.84-4.56 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.52-3.14 (m, 2H), 3.03-2.70 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.06-1.76 (m, 2H), 1.24 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz).
434		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.63 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H, J = 13.9, 3.4 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 13.9, 1.1 Hz), 3.63 (dq, 1H, J = 13.5, 7.1 Hz), 3.48 (dq, 1H, J = 13.5, 7.1 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 9.9, 4.2 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, J = 9.9, 3.4 Hz), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
435		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.71 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.79 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 14.3, 3.5 Hz), 3.77 (dd, 1H, J = 14.3, 1.3 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 9.9, 4.1 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H, J = 9.9, 3.3 Hz), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.8 Hz).
436		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.64 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (dd, 1H, J = 13.7, 3.6 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 9.9, 4.4 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H, J = 9.9, 3.4 Hz), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.93-0.81 (m, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H).
437		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.83 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

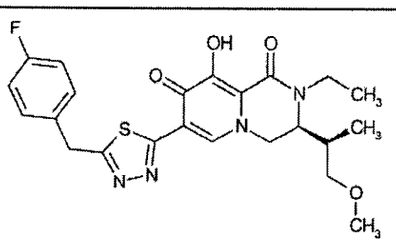
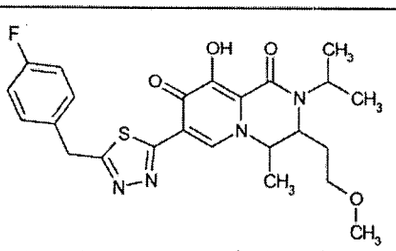
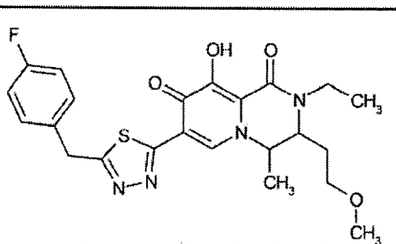
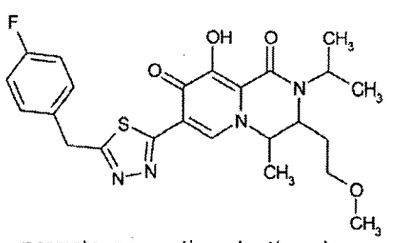
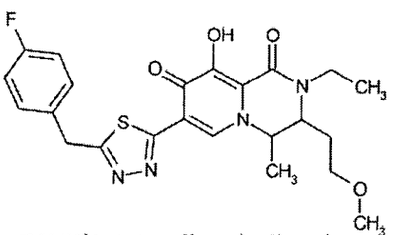
CUADRO 1-114

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
438		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.74 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, J = 10.9, 4.0 Hz), 3.43 (dd, 1H, J = 10.9, 5.2 Hz), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 0.95-0.73 (m, 4H).
439		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.46 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H, J = 13.7, 3.6 Hz), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.91 (td, 1H, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (td, 1H, J = 13.9, 7.1 Hz), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
440	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 441.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.63 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H, J = 9.7, 4.4 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.97 (dd, 1H, J = 13.9, 6.2 Hz), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
441	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 440.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.76 (td, 1H, J = 14.1, 7.1 Hz), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, J = 5.2 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.1 Hz).
442	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 443.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 9H).

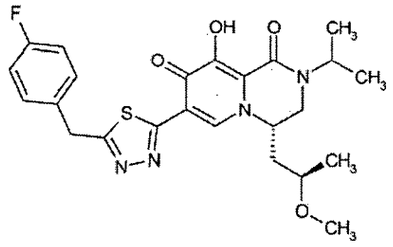
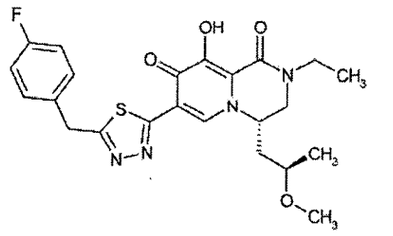
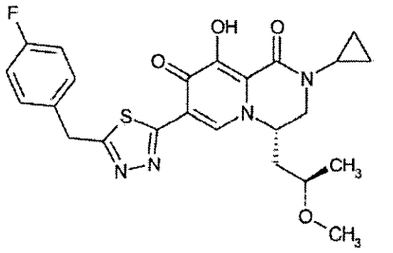
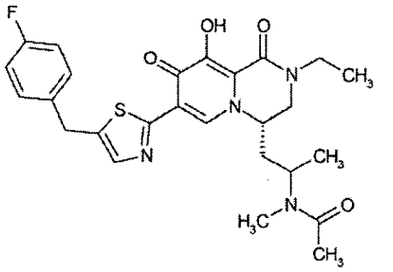
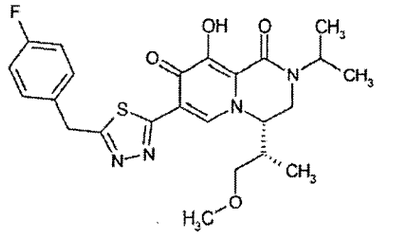
CUADRO 1-115

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
443	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 442.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
444		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.48 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.55 (dd, 1H, J = 13.2, 1.5 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H, J = 13.2, 3.5 Hz), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.98 (dq, 1H, J = 13.5, 7.1 Hz), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (dq, 1H, J = 13.5, 7.1 Hz), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 6.2 Hz).
445		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.81 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.57 (dd, 1H, J = 13.2, 1.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.45 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 4.31 (dd, 1H, J = 13.2, 3.3 Hz), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.2 Hz).
446		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J = 13.3, 3.6 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 11.7, 2.8 Hz), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, J = 11.7, 2.8 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
447		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.47 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.73 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, J = 13.7, 4.4 Hz), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, J = 9.7, 8.1 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 9.7, 5.2 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.60 (d, 3H, J = 7.3 Hz).

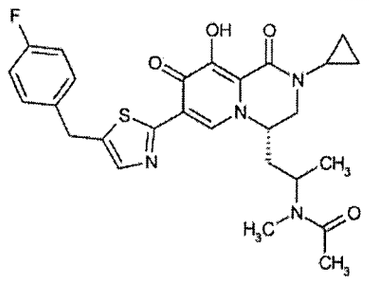
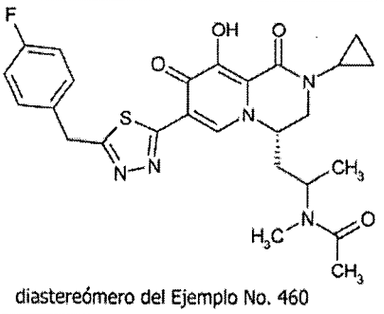
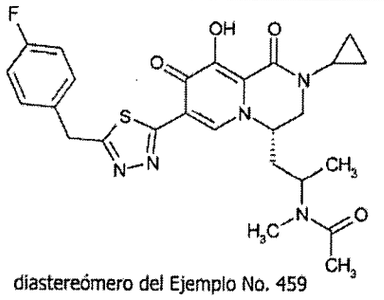
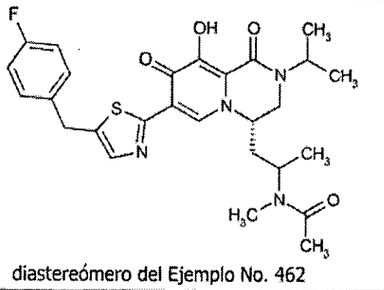
CUADRO 1-116

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
448		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.42 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (dd, 1H, J = 14.1, 4.0 Hz), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.81 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
449	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 451.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.33 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
450	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 452.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.52 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.83 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 3.44-3.37 (m, 2H). 3.23 (s, 3H), 3.04-2.96 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.41 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.0 Hz).
451	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 449.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.50 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.91 (dd, 1H, J = 12.7, 5.8 Hz), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
452	 racemato, que contiene dos tipos de diastereómeros del Ejemplo No. 450.	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

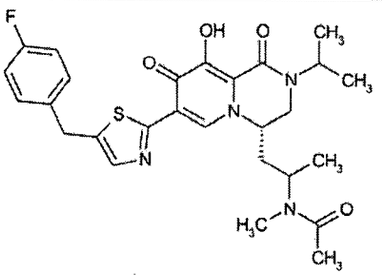
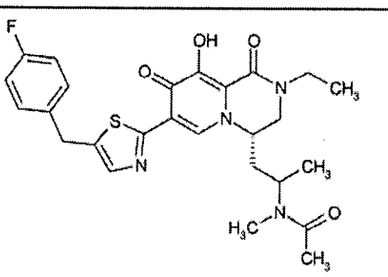
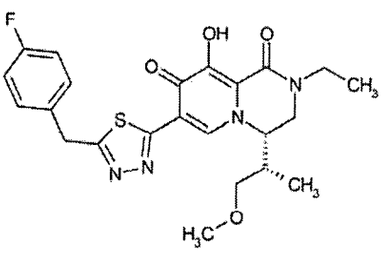
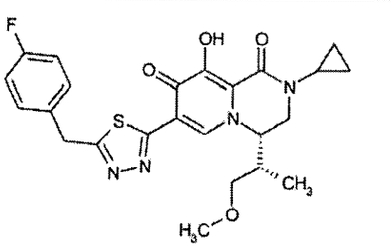
CUADRO 1-117

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
453		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.72 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.78 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H, J = 13.5, 3.4 Hz), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
454		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.67 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H, J = 13.5, 3.8 Hz), 3.71-3.42 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.0 Hz).
455		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.82 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (dd, 1H, J = 13.3, 3.6 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 13.3, 1.8 Hz), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, 1H, J = 14.3, 6.2, 2.6 Hz), 1.71 (ddd, 1H, J = 14.3, 8.8, 7.9 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.94-0.79 (m, 3H), 0.75-0.70 (m, 1H).
456 diastereómero del Ejemplo No. 463		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.66 (s, 0.7H), 8.50 (s, 0.3H), 7.70-7.64 (m, 1.0H), 7.37-7.30 (m, 2.0H), 7.19-7.11 (m, 2.0H), 4.70-4.62 (m, 0.3H), 4.59-4.51 (m, 0.7H), 4.44-4.34 (m, 0.7H), 4.20 (s, 2.0H), 4.08-3.99 (m, 1.0H), 3.80-3.70 (m, 0.3H), 3.69-3.47 (m, 3.0H), 2.80 (s, 2.1H), 2.69 (s, 0.9H), 2.12-1.86 (m, 4.3H), 1.83-1.73 (m, 0.7H), 1.22-1.12 (m, 3.0H), 1.05 (d, 0.9H, J = 6.4 Hz), 1.00 (d, 2.1H, J = 6.4 Hz).
457		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.80 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.9 Hz), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (d, 2H, J = 2.8 Hz), 3.37 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.28 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.21 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.66 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

CUADRO 1-118

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
458		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.63 (s, 0.67H), 8.46 (s, 0.33H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 4.67-4.31 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.07-3.42 (br m, 2H), 3.03-2.56 (br m, 4H), 2.14-1.59 (m, 5H), 1.28-0.60 (m, 7H).
459	 diastereómero del Ejemplo No. 460	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.18-8.08 (m, 1H), 7.49-7.10 (m, 4H), 5.28-3.81 (m, 6H), 3.07-2.45 (m, 4H), 2.36-1.64 (m, 5H), 1.38-0.32 (m, 7H).
460	 diastereómero del Ejemplo No. 459	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.72 (br s, 1H), 8.92-8.63 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 4.80-4.19 (m, 4H), 4.10-3.39 (m, 2H), 3.04-2.48 (m, 4H), 2.15-1.61 (m, 5H), 1.18-0.59 (m, 7H).
461	 diastereómero del Ejemplo No. 462	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.63 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.90-4.65 (m, 2H), 4.61-4.45 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.89-3.55 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.29-1.11 (br m, 6H), 1.02 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

CUADRO 1-119

No.	fórmula estructural	sal	^{1}H-NMR
462	 diastereómero del Ejemplo No. 461	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.63 (s, 0.75H), 8.44 (s, 0.25H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.85-3.97 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.85-3.54 (m, 2H), 2.81 (s, 2.25H), 2.72 (s, 0.75H), 2.06-1.61 (m, 5H), 1.33-1.08 (m, 6H), 1.08-0.93 (m, 3H).
463	 diastereómero del Ejemplo No. 456	HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.58 (br s, 1.0H), 8.62 (s, 0.9H), 8.58 (s, 0.1H), 7.68 (s, 0.9H), 7.67 (s, 0.1H), 7.36-7.30 (m, 2.0H), 7.18-7.11 (m, 2.0H), 4.76-4.65 (m, 1.0H), 4.57-4.49 (m, 1.0H), 4.20 (s, 2.0H), 3.99-3.93 (m, 1.0H), 3.75-3.59 (m, 1.9H), 3.59-3.38 (m, 1.1H), 2.80 (s, 2.7H), 2.58 (s, 0.3H), 1.98 (s, 2.7H), 1.92-1.83 (m, 2.3H), 1.22-1.13 (m, 3.3H), 1.03 (d, 2.7H, J = 6.9 Hz).
464		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.72 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 13.7, 0.8 Hz), 3.58 (dq, 1H, J = 13.3, 7.3 Hz), 3.53 (dq, 1H, J = 13.3, 7.3 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 9.7, 4.8 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 9.7, 6.4 Hz), 3.26 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.17 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.72 (d, 3H, J = 6.9 Hz).
465		HCl	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12.71 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, 1H, J = 13.7, 4.0 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 13.7, 1.2 Hz), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 0.90-0.79 (m, 4H), 0.67 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

Lo siguiente explica métodos de evaluación de la actividad inhibidora de la integrasa del VIH del compuesto de la presente invención.

(i) Construcción del sistema de expresión de genes recombinantes de la integrasa

Se insertó una secuencia génica de longitud total (No. de acceso: M19921) de integrasa del VIH–1 pNL4–3 en los sitios de enzimas de restricción *Nde* I y *Xho* I de plásmido pET21a(+) (fabricado por Novagen) para construir un vector de expresión de la integrasa pET21a–IN–tipo salvaje.

(ii) Producción y purificación de la proteína integrasa

Escherichia coli recombinante BL21(DE3) transformado con plásmido pET21a–IN–tipo salvaje obtenido en (i) se agitó en cultivo a 30 °C en un medio líquido que contenía ampicilina. Una vez que el cultivo alcanzó la fase de crecimiento logarítmico, se añadió isopropil–β–D–tiogalactopiranósido para promover la expresión del gen de integrasa. El cultivo se continuó durante 5 h para promover la acumulación de la proteína integrasa. El *E. coli* recombinante se recolectó en aglomerados por separación centrífuga y se preservó a –80 °C.

Este *Escherichia coli* se suspendió en tampón de lisis (50 mM de Tris–HCl (pH 7.6), 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT) y se desestabilizó por tratamientos repetidos de presurización y despresurización y la fracción

insoluble se recolectó por centrifugación a 4 °C, 18,000 rpm durante 60 min. Esto se suspendió en tampón de lisis que contenía un inhibidor de la proteasa, se añadieron 1.25 mM de cloruro de sodio y 10 mM de CHAPS y la mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min. La fracción hidrosoluble se recolectó por centrifugación a 4 °C, 9,000 rpm durante 30 min. La fracción obtenida se diluyó con un tampón en columna (50 mM de Tris–HCl (pH 7.6), 1 mM de DTT, 10% de glicerol, 10 mM de CHAPS) hasta 5 veces y la mezcla se aplicó a una columna de heparina (columna HiPrep 16/10 Heparina FF: fabricada por GE Healthcare Bio–Sciences). Usando un tampón en columna con NaCl 1 M, se eluyó una proteína con un gradiente de concentración de NaCl 0.1 M y se recolectó una fracción eluida que contenía una proteína integrasa. La fracción obtenida se diluyó 5 veces con un tampón en columna (50 mM de Tris–HCl (pH 7.6), 1 mM de DTT, 10% de Glicerol, 10 mM de CHAPS) y la mezcla se aplicó a una columna de intercambio catiónico (columna Mono–S: fabricada por GE Healthcare Bio–Sciences). Usando un tampón en columna que contenía NaCl 1 M, se eluyó una proteína con un gradiente de concentración de NaCl 0.1 M y se recolectó una fracción eluida que contenía una proteína integrasa. Las fracciones obtenidas de la proteína integrasa se recolectaron y preservaron a –80 °C.

(iii) Preparación de una solución de ADN

El siguiente ADN sintetizado por FASMAC se disolvió en el tampón de TE (10 mM de Tris–ácido clorhídrico (pH 8.0), 1 mM EDTA) y se mezcló con ADN donante, ADN blanco y cada cadena complementaria

(cadenas + y –) hasta 1 μM. La mezcla se calentó a 95 °C durante 5 min, 80 °C durante 10 min, 70 °C durante 10 min, 60 °C durante 10 min, 50 °C durante 10 min y 40 °C durante 10 min y se mantuvo a 25 °C para dar un ADN bicatenario que se usó para el ensayo.

ADN donante (cadena + que tiene biotina unida a la terminal 5')

Cadena + donante: 5'–Biotina–ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA–3' (SEQ ID NO: 1)

Cadena - donante: 5'–ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G–3' (SEQ ID NO: 2)

ADN blanco (cadenas +, – que ambas tienen digoxigenina unida a terminal 3')

Cadena + blanco: 5'–TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT–Dig–3' (SEQ ID NO: 3)

Cadena – blanco: 5'–AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA–Dig–3' (SEQ ID NO: 4)

(iv) Determinación de la actividad inhibidora de la enzima (integrasa del VIH)

El ADN donante se diluyó con tampón de TE hasta 20 nM, de lo cual se añadió 50 μl a cada cavidad de la placa negra revestida con estreptavidina (fabricada por PIAS Corporation) y se dejó adsorber a 37 °C durante 20 min. La placa se lavó con tampón de fosfato (Dulbecco's PBS, Sanko Junyaku Co., Ltd.) con 0.1% de Tween 20 y tampón de fosfato. A continuación, se añadieron una mezcla de reacción enzimática (70 μl), una

sustancia de ensayo (10 µl) diluida con la mezcla de reacción enzimática y 0.75 µM de proteína integrasa (10 µl) a cada cavidad y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 60 min.

Composición de la mezcla de reacción enzimática: 30 mM de MOPS (ácido 3–morfolinopropansulfónico), 5 mM de cloruro de magnesio, 3 mM de DTT (ditiotreitol), 0.1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino), 5% de glicerol, 10% de DMSO (dimetilsulfóxido), 0.01% de Tween 20.

A continuación, se añadieron 25 nM de ADN blanco (10 µl) y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 20 min y se lavó con tampón de fosfato que contenía 0.1% de Tween 20 para detener la reacción.

A continuación, se añadieron 100 mU/ml de solución de anticuerpos anti–digoxigenina rotulada con peroxidasa (Roche, 100 µl) y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 60 min, seguido de lavado con tampón de fosfato que contenía 0.1% de Tween 20.

A continuación, se añadió solución de sustrato fluorescente de peroxidasa (fabricado por PIAS Corporation, 100 µl) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 min a 30 min. Se añadió un líquido para neutralización de la reacción (fabricado por PIAS Corporation, 100 µL) para discontinuar la reacción y se midió la intensidad de la fluorescencia a una longitud de excitación de 325 nm/longitud de onda de fluorescencia de 420 nm.

La actividad inhibidora de la integrasa del VIH (IC_{50}) del compuesto de la presente invención se calculó a partir de la tasa de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

tasa de inhibición (%)=[1−(objeto−blanco)/(control−blanco)]×100

Objeto: intensidad de fluorescencia de la cavidad en presencia del compuesto de ensayo

Control: intensidad de fluorescencia de la cavidad en ausencia del compuesto de ensayo

Blanco: intensidad de fluorescencia de la cavidad en ausencia del compuesto de ensayo y la proteína integrasa

Los resultados se muestran en los siguientes cuadros.

CUADRO 2–1

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
2	0.013
3	0.0085
4	0.01
5	0.0074
6	0.0056
7	0.013
8	0.0089
9	0.0091
10	0.0088
11	0.0064
12	0.0073
13	0.0064
14	0.01
15	0.013
16	0.02
17	0.0079
18	0.0082
19	0.0081
20	0.017

CUADRO 2–2

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
21	0.0094
22	0.007
23	0.012
24	0.023
25	0.011
26	0.0076
27	0.01
28	0.015
29	0.01
30	0.009
31	0.0083
32	0.0077
33	0.0062
34	0.0082
35	0.0067
36	0.013
37	0.0063
38	0.012
39	0.01
40	0.013

CUADRO 2–3

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
41	0.0072
42	0.0034
43	0.0046
44	0.0081
45	0.011
46	0.011
47	0.012
48	0.0069
49	0.0051
50	0.0064
51	0.0057
52	0.013
53	0.01
54	0.0075
55	0.021
56	0.01
57	0.011
58	0.017
59	0.012
60	0.017

CUADRO 2–4

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
61	0.0066
62	0.0092
63	0.0083
64	0.0061
65	0.013
66	0.0064
67	0.0076
68	0.0098
69	0.013
70	0.0089
71	0.011
72	0.011
73	0.0077
74	0.0057
75	0.0091
76	0.0083
77	0.011
78	0.0089
79	0.0064
80	0.0098

CUADRO 2–5

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
81	0.0075
82	0.0049
83	0.0071
84	0.011
85	0.0075
86	0.0095
87	0.0077
88	0.0087
89	0.008
90	0.0067
92	0.0087
93	0.0078
94	0.0088
95	0.0095
96	0.0067
97	0.0066
98	0.0075
99	0.0061
100	0.0081
101	0.0064

CUADRO 2–6

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
102	0.0071
103	0.018
104	0.015
105	0.017
106	0.02
107	0.019
108	0.018
109	0.021
110	0.023
111	0.02
112	0.019
113	0.013
114	0.0081
115	0.012
116	0.0096
117	0.0094
118	0.013
119	0.011
120	0.015
121	0.016

CUADRO 2–7

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
122	0.019
123	0.027
124	0.015
125	0.011
126	0.0073
127	0.014
128	0.019
129	0.012
130	0.013
131	0.013
132	0.0091
133	0.0074
134	0.016
135	0.012
136	0.011
137	0.0086
138	0.011
139	0.012
140	0.0058
141	0.008

CUADRO 2–8

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
142	0.0064
143	0.0069
144	0.0077
145	0.0056
146	0.0059
147	0.0083
148	0.0098
149	0.0059
150	0.0061
151	0.0054
152	0.0059
153	0.0058
154	0.0073
155	0.01
156	0.0046
157	0.029
158	0.0054
159	0.0066
160	0.0061
161	0.0078

CUADRO 2–9

Ejemplo No.	Actividad inhibidora $IC_{50}(\mu M)$
162	0.0071
163	0.0077
164	0.0065
165	0.0074
166	0.012
167	0.01
168	0.0058
169	0.012
170	0.012
171	0.016
172	0.014
173	0.016
174	0.014
175	0.0095
176	0.0085
177	0.017
178	0.02
179	0.019
180	0.01
181	0.014

CUADRO 2–10

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
182	0.0097
183	0.01
184	0.006
185	0.015
186	0.018
187	0.019
188	0.018
189	0.02
190	0.011
191	0.012
192	0.015
193	0.011
194	0.0082
195	0.0059
196	0.0067
197	0.014
198	0.0057
199	0.0084
200	0.0096
201	0.0095

CUADRO 2–11

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
202	0.013
203	0.013
204	0.013
205	0.013
206	0.0059
207	0.024
208	0.012
209	0.012
210	0.023
211	0.016
212	0.014
213	0.015
214	0.016
217	0.0053
218	0.0065
219	0.015
220	0.0068
221	0.0084
222	0.0065
223	0.012

CUADRO 2–12

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
224	0.0073
225	0.018
226	0.013
227	0.013
228	0.011
229	0.012
230	0.069
231	0.011
232	0.015
233	0.0064
234	0.018
235	0.016
236	0.013
237	0.013
238	0.018
239	0.016
240	0.052
241	0.014
242	0.013
243	0.0076

CUADRO 2–13

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
244	0.074
245	0.0081
246	0.0084
247	0.01
248	0.014
249	0.012
250	0.017
251	0.011
252	0.0092
253	0.0077
254	0.0076
255	0.009
256	0.0082
257	0.0091
258	0.0093
259	0.009
260	0.012
261	0.011
262	0.01
263	0.009

CUADRO 2–14

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
264	0.0085
265	0.0093
266	0.011
267	0.011
268	0.015
269	0.0094
270	0.0095
271	0.011
272	0.0089
273	0.014
274	0.012
275	0.014
276	0.016
277	0.012
278	0.0099
279	0.0063
280	0.016
281	0.016
282	0.015
283	0.018

CUADRO 2–15

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
284	0.011
285	0.011
286	0.0078
287	0.008
288	0.0088
289	0.01
290	0.014
291	0.0087
292	0.0073
293	0.0096
294	0.011
295	0.012
296	0.019

CUADRO 2–16

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
297	0.02
298	0.009
299	0.0098
300	0.009
301	0.008
302	0.0099
303	0.0058
304	0.0091
305	0.0095
306	0.01
307	0.011
308	0.013
309	0.0088
310	0.0099
311	0.0097
312	0.012
313	0.0097
314	0.0079
315	0.0088

CUADRO 2–17

Ejemplo No.	Actividad inhibidora IC_{50} (μM)
316	0.012
317	0.0098
318	0.0065
319	0.0058
320	0.0094
321	0.007
323	0.014

CUADRO 2–18

Ejemplo No.	actividad inhibidora IC_{50} (μM)
327	0.0059
328	0.0071
329	0.0061
330	0.0064
331	0.0093
332	0.012
333	0.0075
334	0.0091
335	0.0098
336	0.0072
337	0.017
338	0.0071
353	0.013
354	0.0080
355	0.0066
356	0.0089
357	0.0073
358	0.012
359	0.0048
360	0.011

CUADRO 2–19

Ejemplo No.	actividad inhibidora IC_{50} (μM)
361	0.015
362	0.010
363	0.0087
364	0.010
365	0.012
382	0.0087
383	0.0079
384	0.012
385	0.0082
386	0.015
387	0.011
388	0.0086
389	0.014
391	0.024
392	0.011
393	0.015
394	0.014
395	0.010
396	0.015
397	0.019

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Se puede determinar el efecto del uso combinado del compuesto de la presente invención y los agentes anti–VIH existentes de la siguiente manera.

Por ejemplo, se evalúa el efecto del uso combinado de dos agentes de los inhibidores existentes de transcriptasa inversa nucleosídica (zidovudina, lamivudina, tenofovir), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica (efavirenz) o inhibidores de las proteasas (indinavir, nelfinavir) y la sustancia de ensayo A, y similares usando células CEM–SS infectadas con VIH–1 IIIB por medio del método XTT.

Además, se evalúa el efecto del uso combinado de tres agentes de la sustancia de ensayo A, zidovudina y lamivudina o la sustancia de ensayo A, tenofovir y lamivudina, y similares.

Antes del ensayo del uso combinado, se miden IC_{50} y CC_{50} de cada medicamento solo. Se combinan 5 concentrados del medicamento A y 9 concentrados del medicamento B, determinados con base en estos resultados, para evaluar el efecto del uso combinado de dos agentes. Para el uso combinado de tres agentes, se mezclan un medicamento B altamente concentrado y un medicamento C; y el medicamento A y su concentración se combinan para evaluación.

Los resultados del ensayo de la sustancia de ensayo y el fármaco concomitante solo o en combinación se analizan sobre la base de los programas de Prichard y Shipman MacSynergy II versión 2.01 y

Deltagraph versión 1.5d. Se esquematiza un diagrama tridimensional del % de inhibición en las concentraciones de cada medicamento combinado, obtenido de 3 ensayos, con 95% (o 68%, 99%) de límites de confianza y se evalúa el efecto del uso combinado con base en los valores numéricos de $\mu M^2\%$ calculados a partir de ello. Los criterios de evaluación se muestran a continuación.

Definición de interacción	$\mu M^2\%$
Fuerte acción sinérgica	>100
Ligera acción sinérgica	+51 – +100
Acción aditiva	+50 – –50
Ligera acción antagonista	–51 – –100
Fuerte acción antagonista	<–100

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3

ENSAYO DE ESTABILIDAD METABÓLICA

Ensayo de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos

Se suspenden microsomas hepáticos de especies humanas o animales (rata o mono) (fabricados por Xenotech LLC (Lenexa, KS, Estados Unidos), 20 mg de proteína/ml) (2.5 µl) y solución coenzimática generadora de NADPH (β–nicotinamida adenina dinucleótido fosfato: 5.2 mM, D–glucosa–6–fosfato: 13.2 mM de cloruro de magnesio: 13.2 mM de glucosa–6–fosfato deshidrogenasa: 1.8 U/ml) (50 µl) en 100 mM de tampón de fosfato de potasio (pH 7.4, 147.5 µl) y se mezclan con una sustancia de ensayo (2

µl) disuelta en acetonitrilo con 0.5% de DMSO. Después de incubar a 37 °C durante 0, 10 y 60 min, se añade acetonitrilo con ácido fórmico (concentración final 0.1%) y la mezcla se centrifuga. La sustancia de ensayo (forma no cambiada) en el sobrenadante se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masa (LC/MS). La relación residual (%) se calcula a partir de los valores de medición obtenidos de acuerdo con la siguiente fórmula.

Relación residual (%) = cantidad de sustancia de ensayo después de la incubación (0, 10 ó 60 min)/cantidad de sustancia de ensayo con una incubación de 0 min x 100

Se prefiere como compuesto de la presente invención un compuesto con una relación residual 60 min después no inferior al 40%, con mayor preferencia no inferior al 60%, con mayor preferencia no inferior al 80%.

El Ejemplo de Formulación se proporciona más abajo. Este ejemplo es meramente ilustrativo y no limita la invención.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

(a) ccmpuesto del Ejemplo 1	10	g
(b) lactosa	50	g
(c) almidón de maíz	15	g
(d) carboximetilcelulosa sódica	44	g
(e) estearato de magnesio	1	g

Las cantidades totales de (a), (b) y (c) y 30 g de (d) se amasan

con agua, se secan al vacío y se granulan. Los gránulos obtenidos se mezclan con 14 g de (d) y 1 g de (e) y se procesan en comprimidos con una máquina tableteadora para dar 1000 comprimidos con un contenido individual 10 mg de (a).

Aplicación Industrial

Los compuestos de la presente invención muestran una gran actividad inhibidora contra la integrasa del VIH.

En consecuencia, estos compuestos pueden ser medicamentos efectivos, por ejemplo, para la profilaxis o el tratamiento de SIDA, como inhibidores de integrasa, agentes antivirales, agentes anti–VIH, y similares, que tienen una actividad inhibidora de la integrasa del VIH. Además, con el uso combinado con otros agentes anti–VIH tales como inhibidor de la proteasa, inhibidor de la transcriptasa inversa, y similares, pueden ser agentes anti–VIH más efectivos. Por otra parte, con una gran actividad inhibidora específica de la integrasa, pueden ser medicamentos seguros para el cuerpo humano con menor cantidad de efectos colaterales.

[Texto libre del listado de secuencias]

SEQ ID NO: 1: cadena+ donante para la medición de la actividad de la integrasa del VIH

SEQ ID NO: 2: cadena- donante para la medición de la actividad de la integrasa del VIH

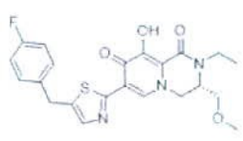
SEQ ID NO: 3: cadena+ blanco para la medición de la actividad de la integrasa del VIH

SEQ ID NO: 4: cadena- blanco para la medición de la actividad de la integrasa del VIH

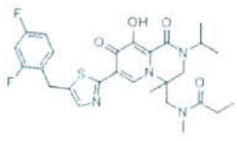
REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

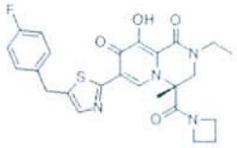
1



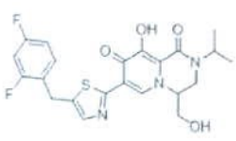
7



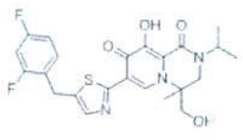
17



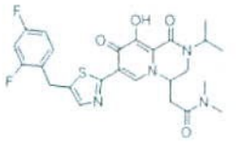
19



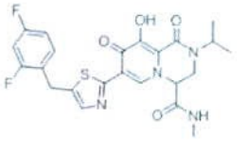
20



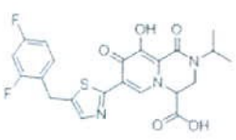
21



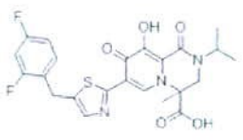
22



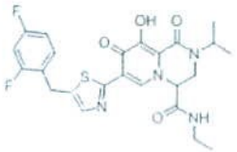
23



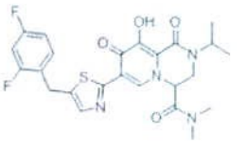
24



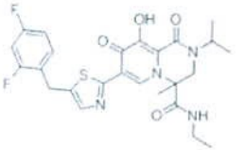
25



26

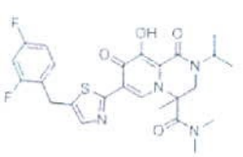


27

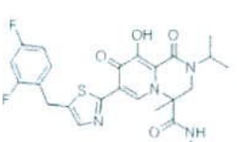


5

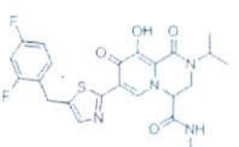
28



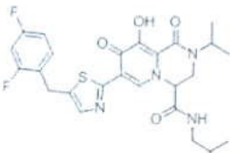
29



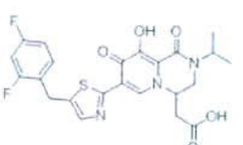
31



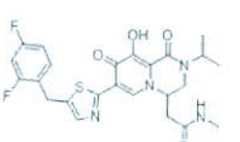
32



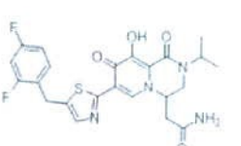
33



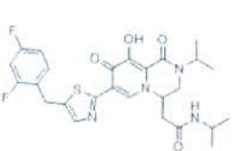
34



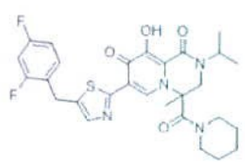
35



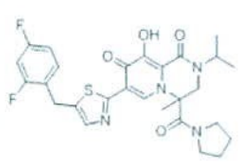
36



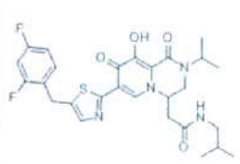
38



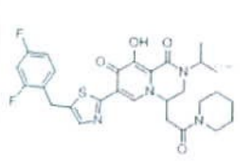
39



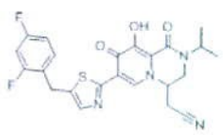
40



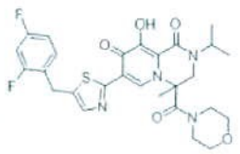
41



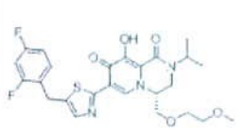
49



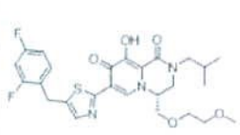
52



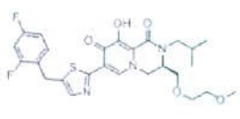
56



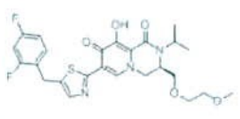
57



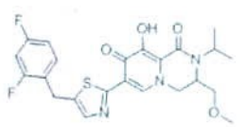
58



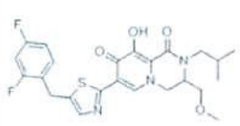
59



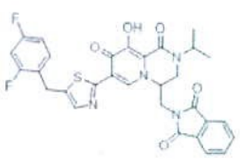
61



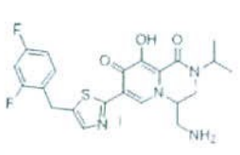
62



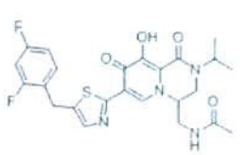
65



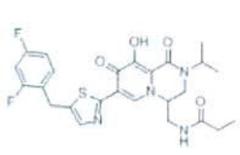
66



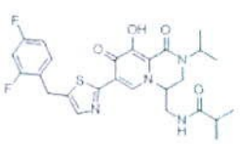
67



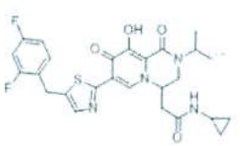
68



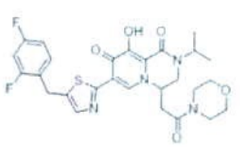
69



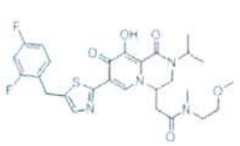
71



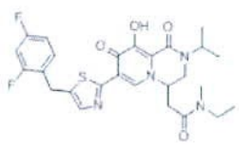
72



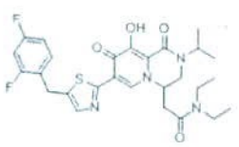
73



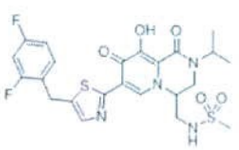
76



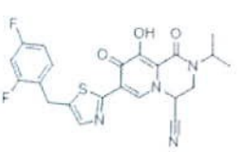
77



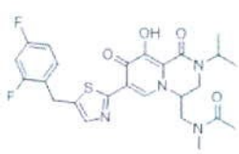
78



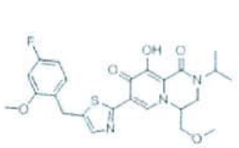
79



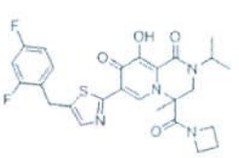
80



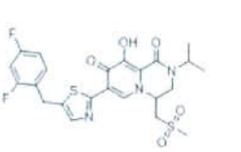
91



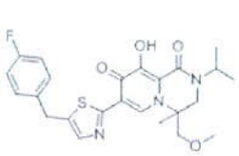
94



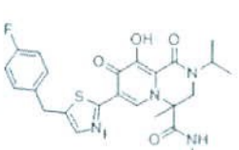
101



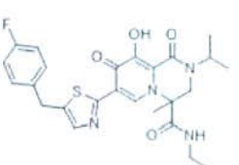
103



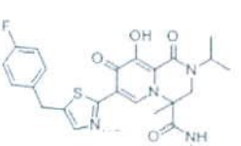
104



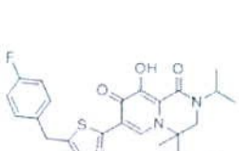
105



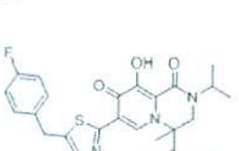
106



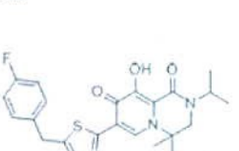
107



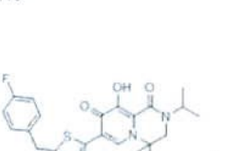
108



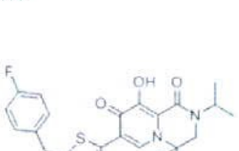
109



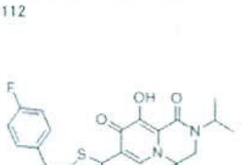
110



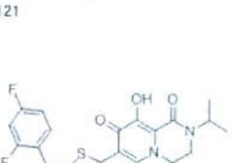
111



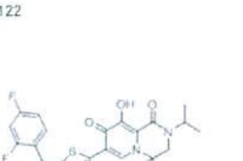
112



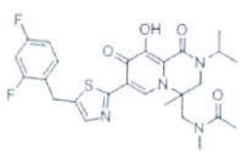
121



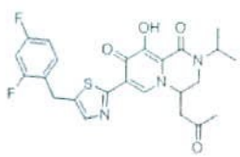
122



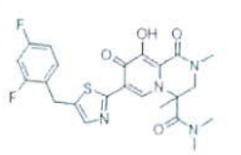
139



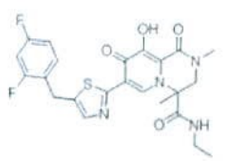
151



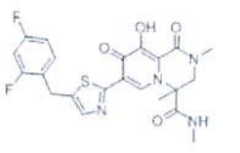
152



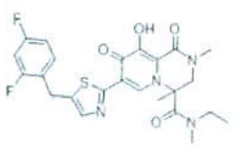
153



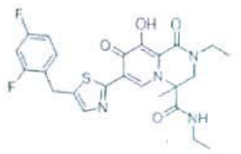
160



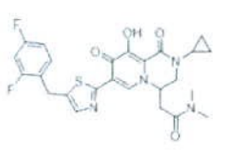
161



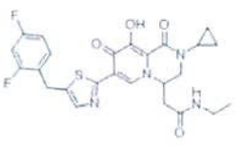
162



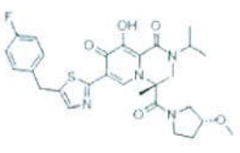
164



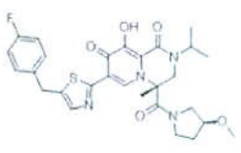
165



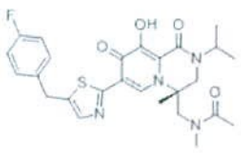
213



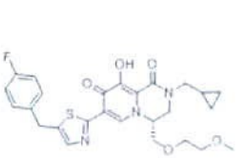
214



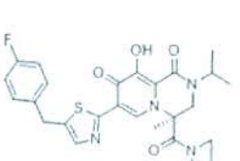
215



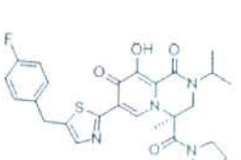
216



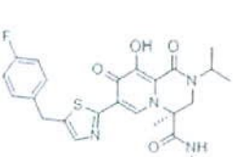
223



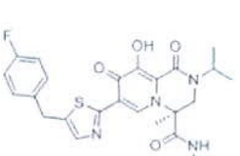
225



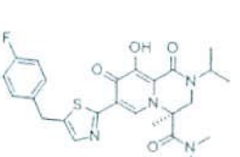
226



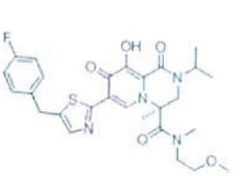
227



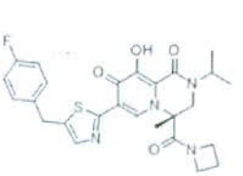
234



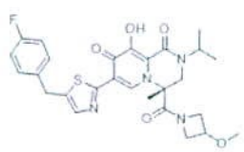
235



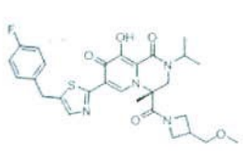
236



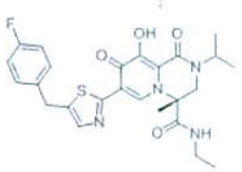
237



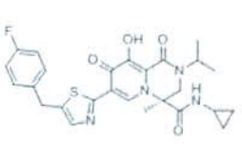
238



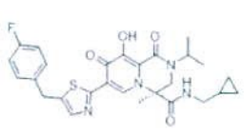
239



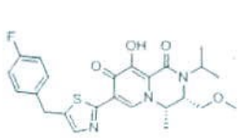
245



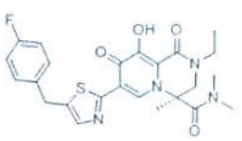
246



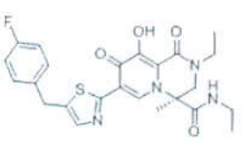
247



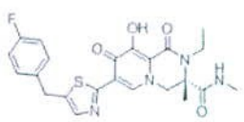
248



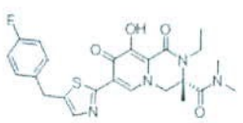
249



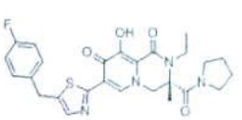
252



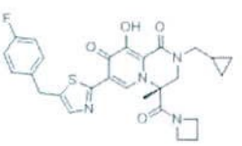
253



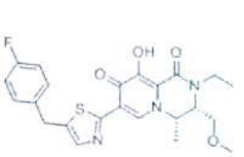
254



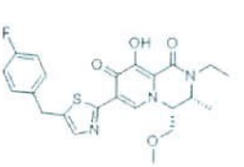
255



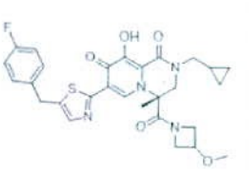
260



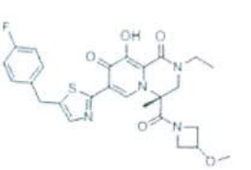
261



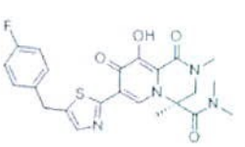
262



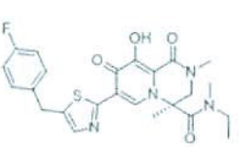
263



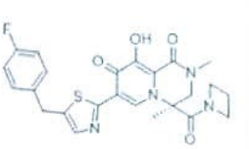
264



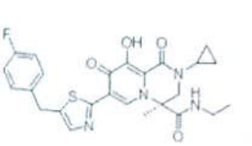
265



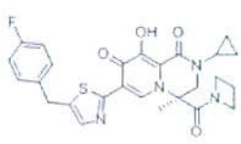
266



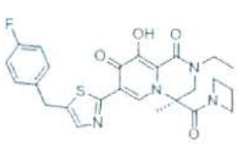
267



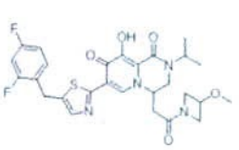
268



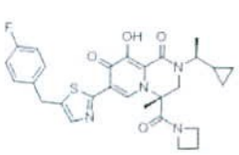
271



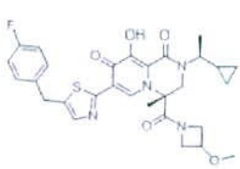
272



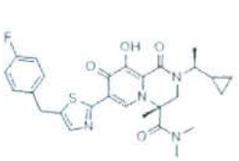
273



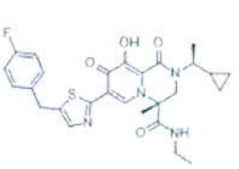
274



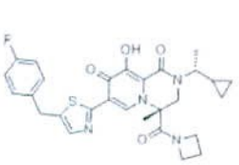
275



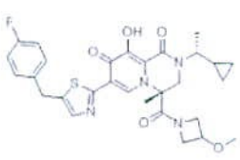
276



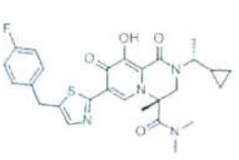
280



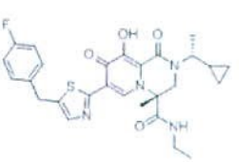
281



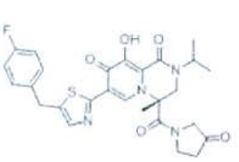
282



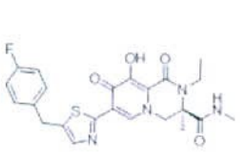
283



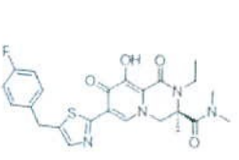
290



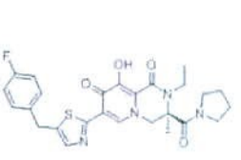
292



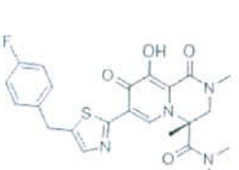
293



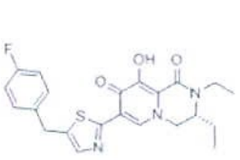
294



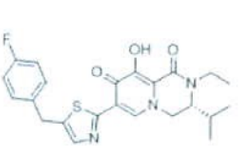
314



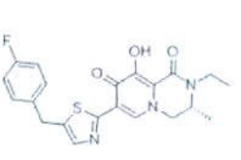
327



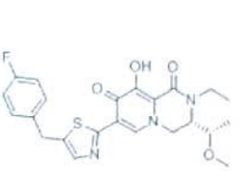
329



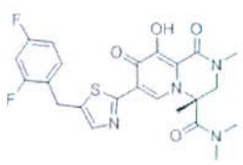
330



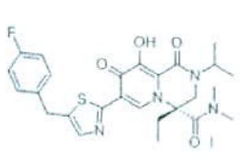
333



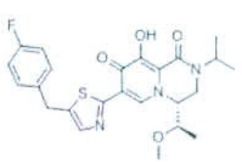
336



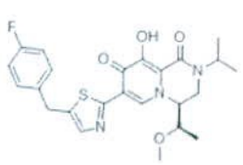
376



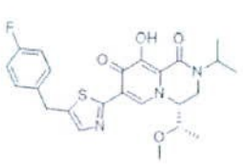
386



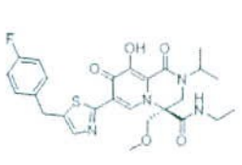
387



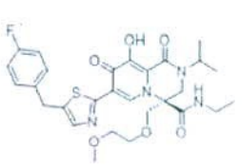
388



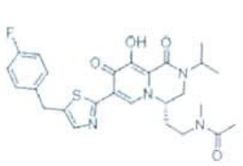
393



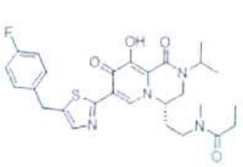
394



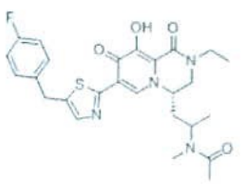
432



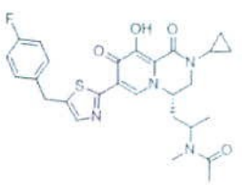
433



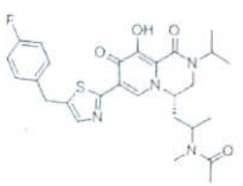
456



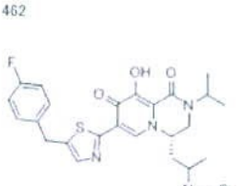
458



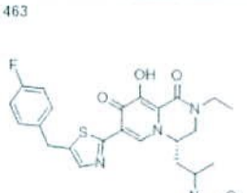
461



462



463

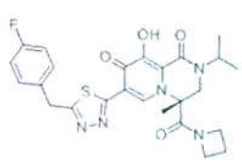


y

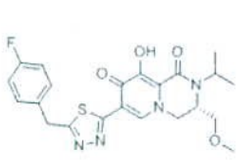
O una sal o un solvatofarmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

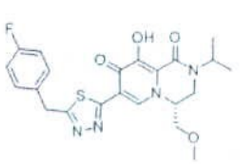
2



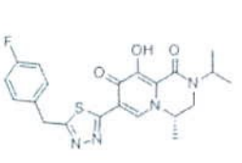
3



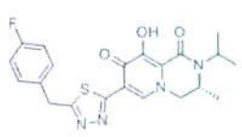
4



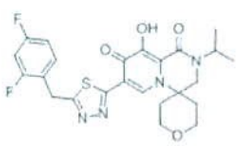
5



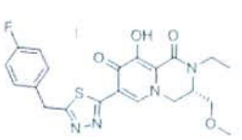
6



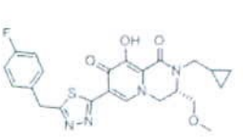
8



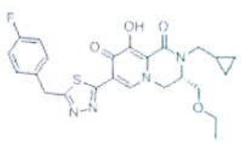
9



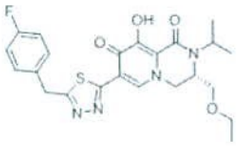
10



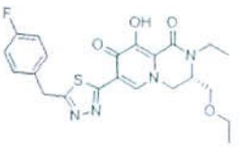
11



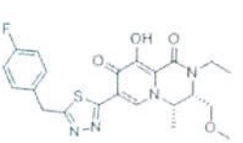
12



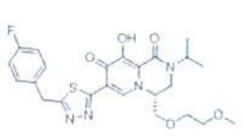
13



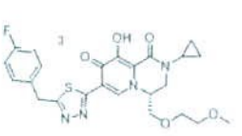
14



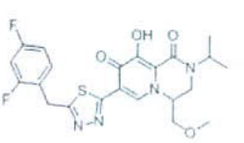
15



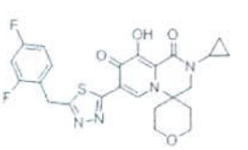
16



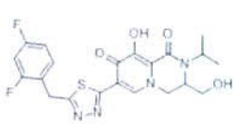
18



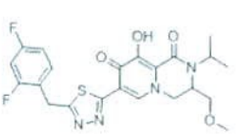
30



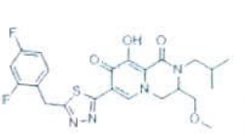
37



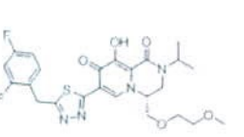
42



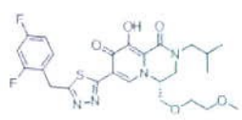
43



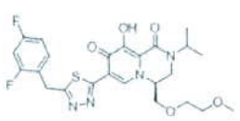
44



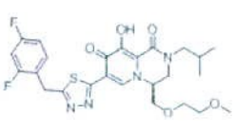
45



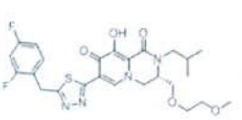
46



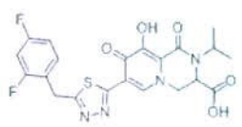
47



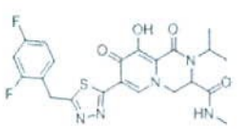
48



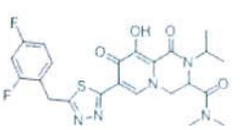
50



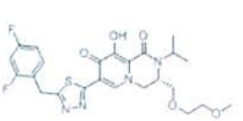
51



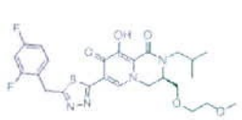
53



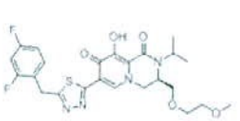
54



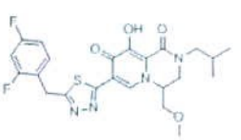
55



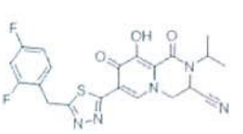
60



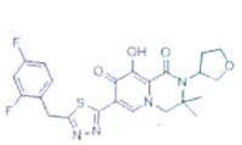
63



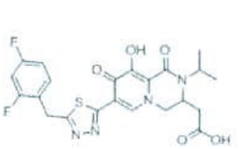
64



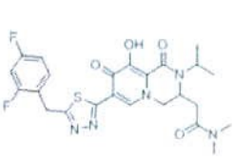
70



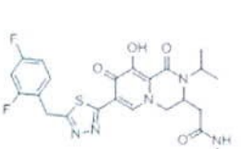
74



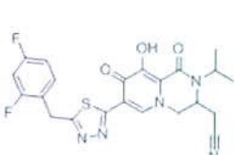
75



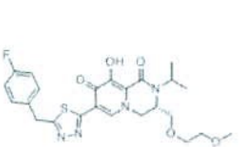
81



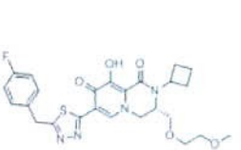
82



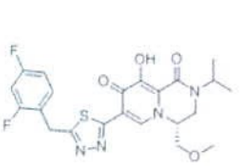
83



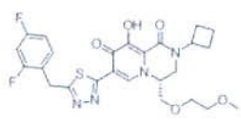
84



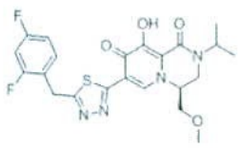
85



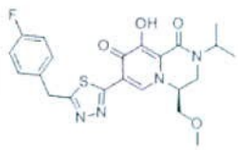
86



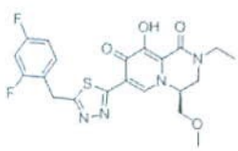
87



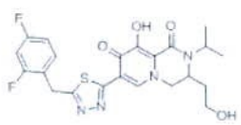
88



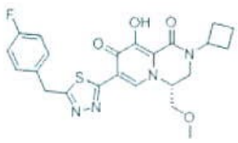
89



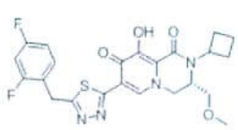
90



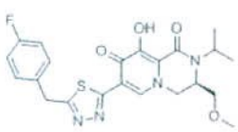
92



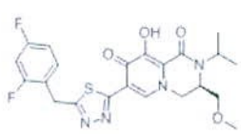
93



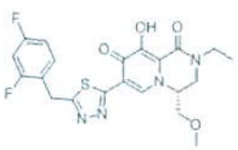
95



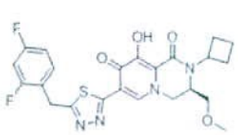
96



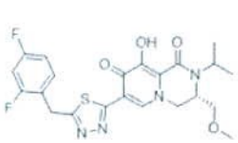
97



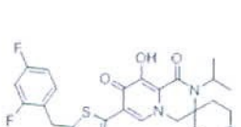
98



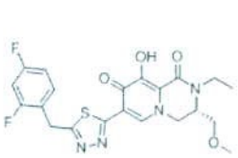
99



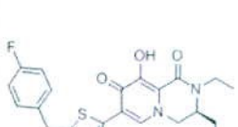
100



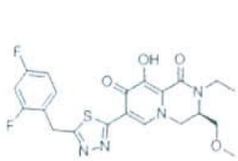
102



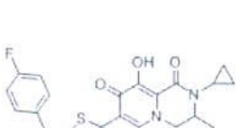
113



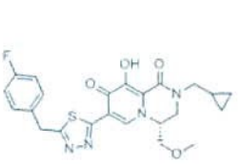
114



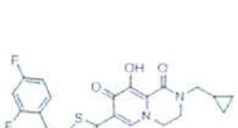
115



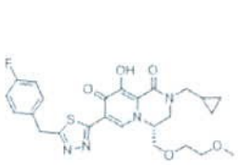
116



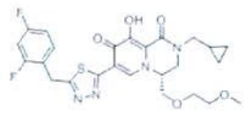
117



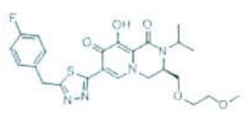
118



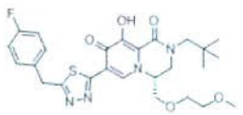
119



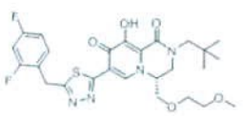
120



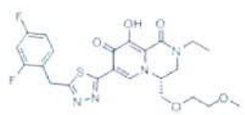
123



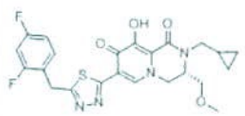
124



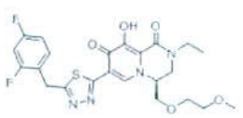
125



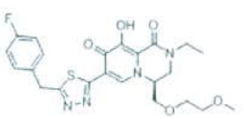
126



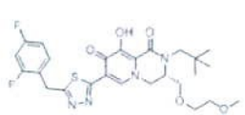
127



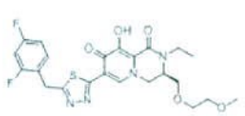
128



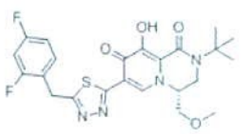
129



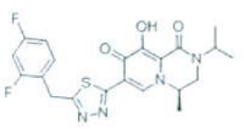
130



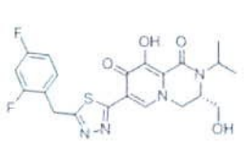
131



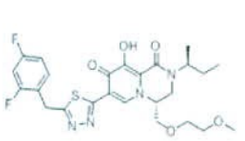
132



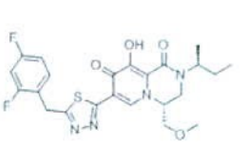
133



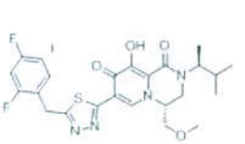
134



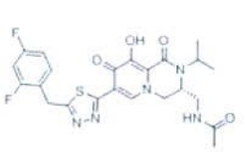
135



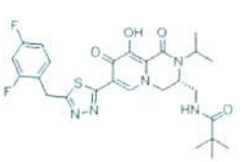
136



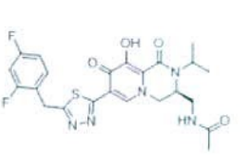
137



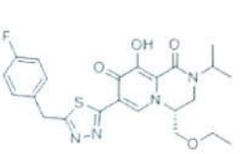
138



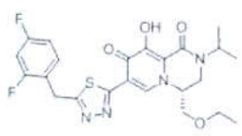
140



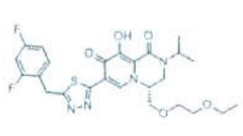
141



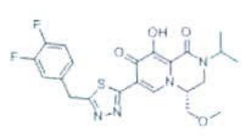
142



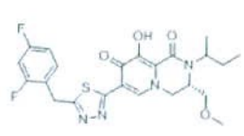
143



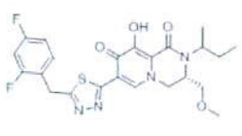
144



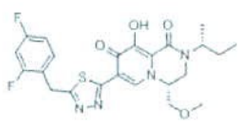
145



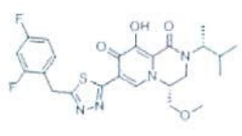
146



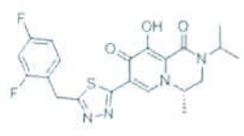
147



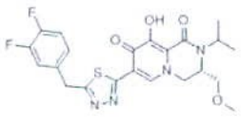
148



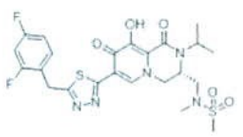
149



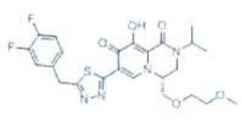
150



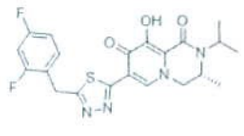
154



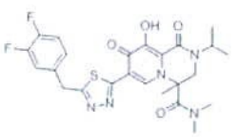
155



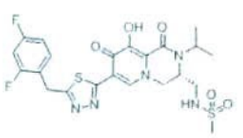
156



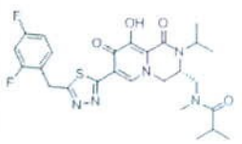
157



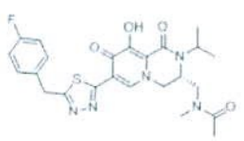
158



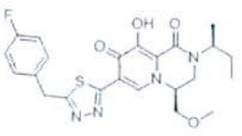
159



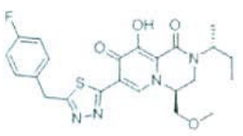
163



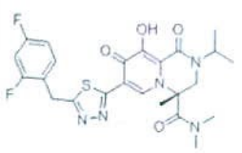
166



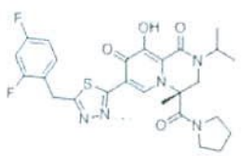
167



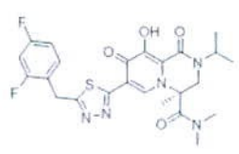
169



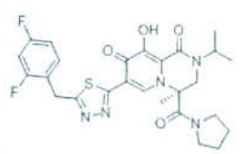
170



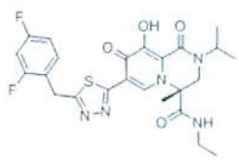
171



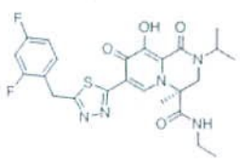
172



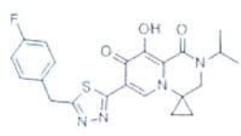
173



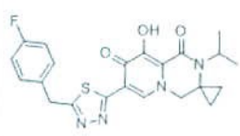
174



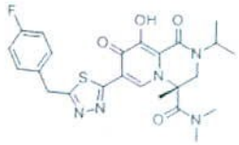
175



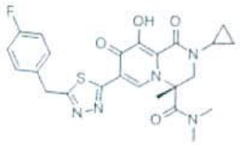
176



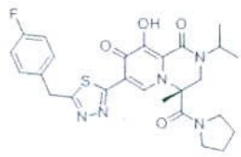
177



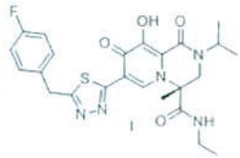
178



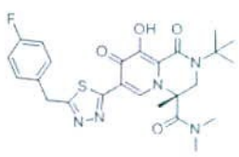
179



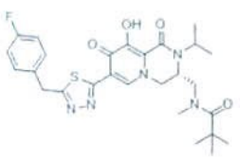
180



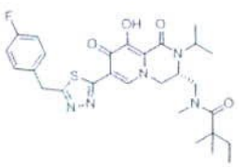
181



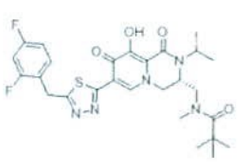
182



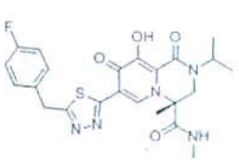
183



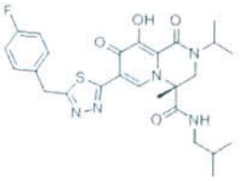
184



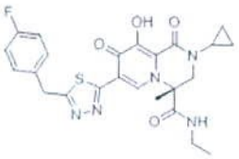
185



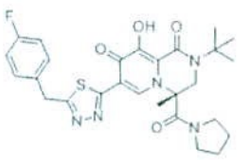
186



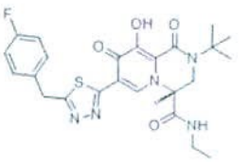
187



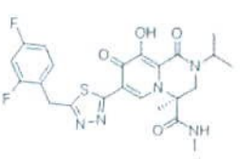
188



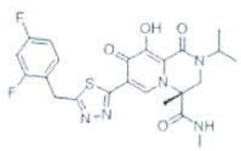
189



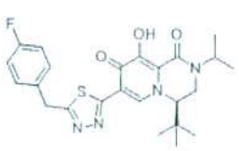
190



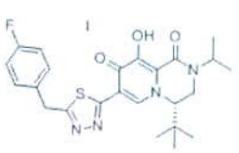
191



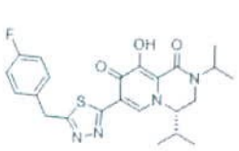
192



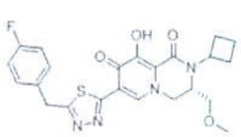
193



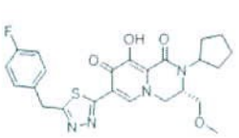
194



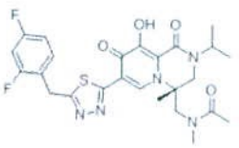
195



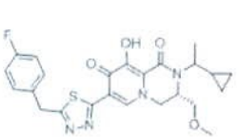
196



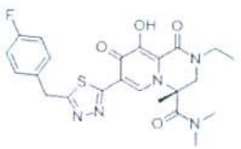
197



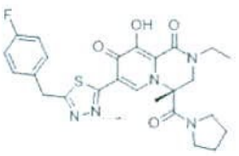
198



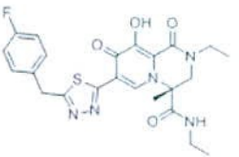
199



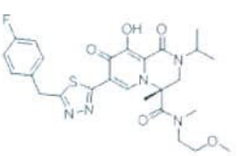
200



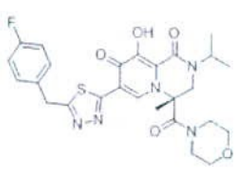
201



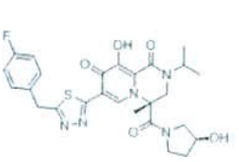
202



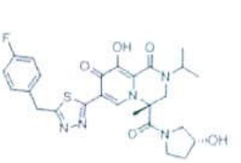
203



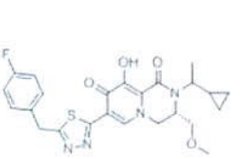
204



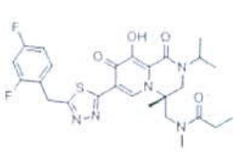
205



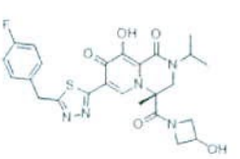
206



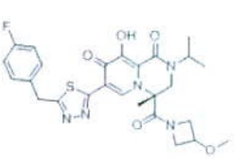
207



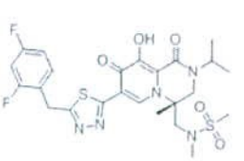
208



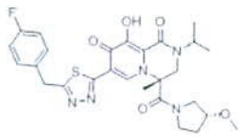
209



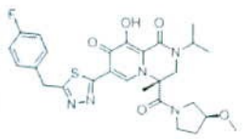
210



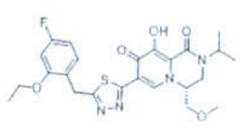
211



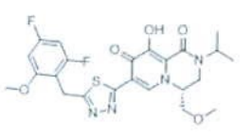
212



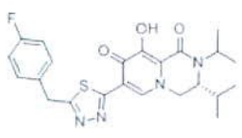
219



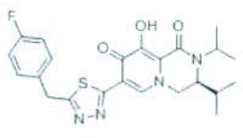
220



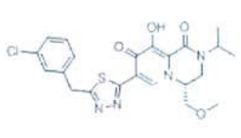
221



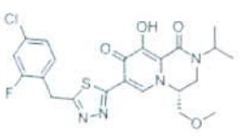
224



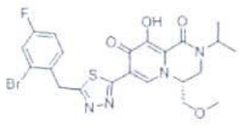
228



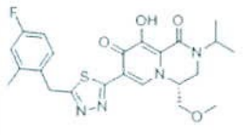
229



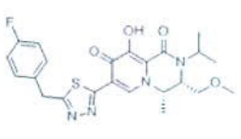
230



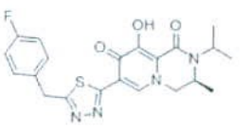
231



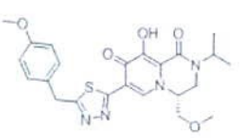
232



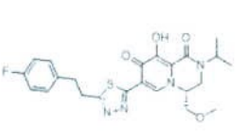
233



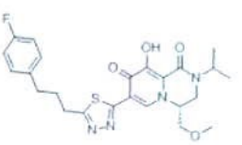
240



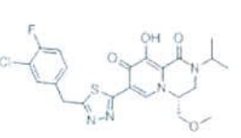
241



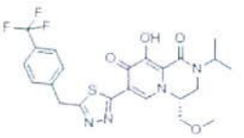
242



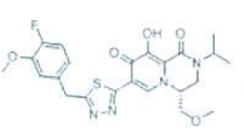
243



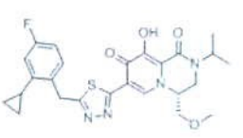
244



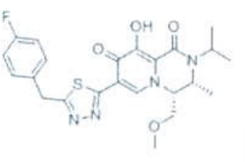
250



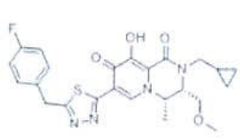
251



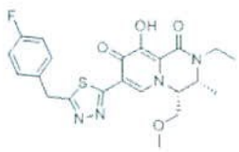
256



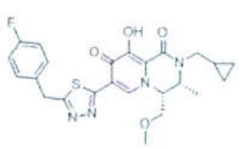
257



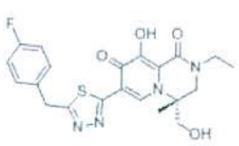
258



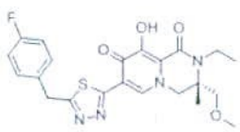
259



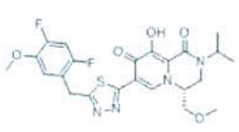
269



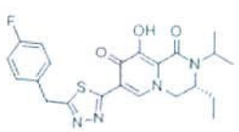
270



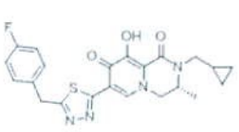
277



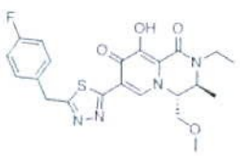
278



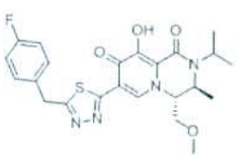
279



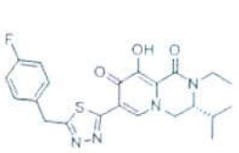
284



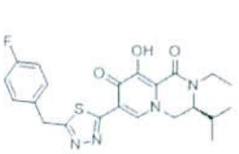
285



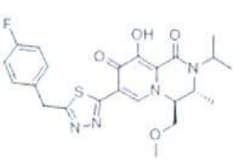
286



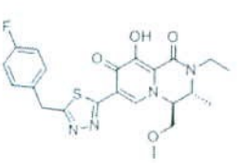
287



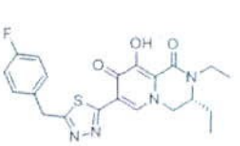
288



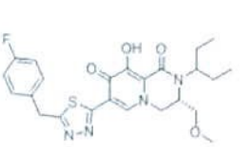
289



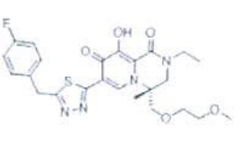
291



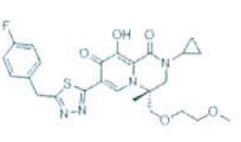
295



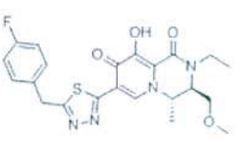
296



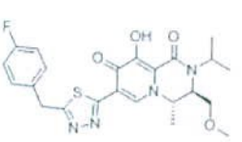
297



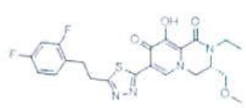
298



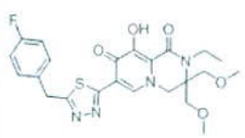
299



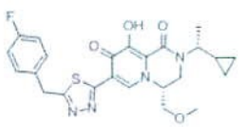
300



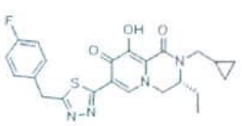
301



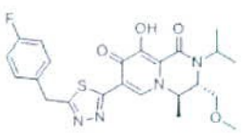
302



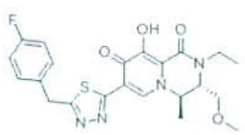
303



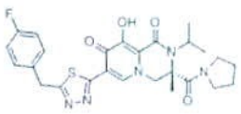
304



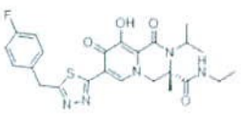
305



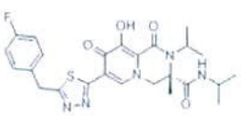
306



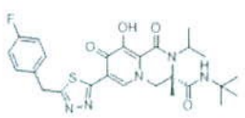
307



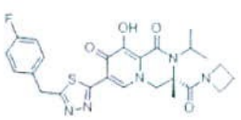
308



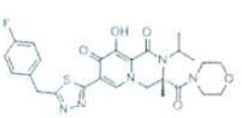
309



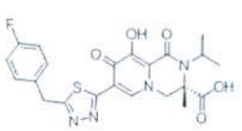
310



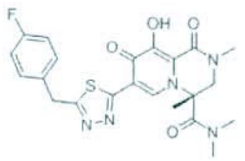
311



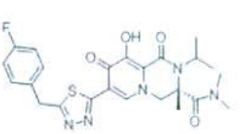
312



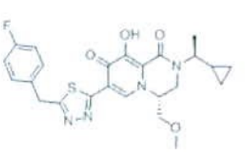
313



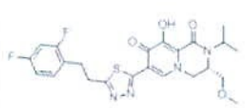
315



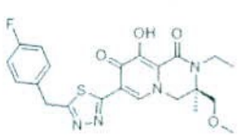
316



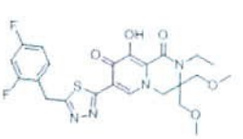
317



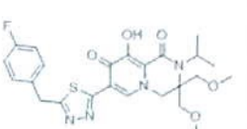
318



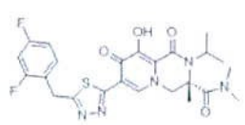
319



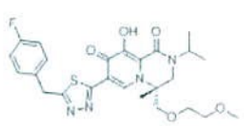
320



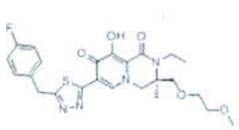
321



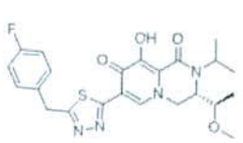
322



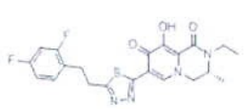
323



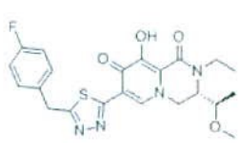
324



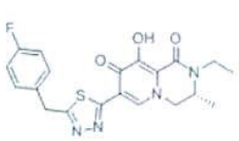
325



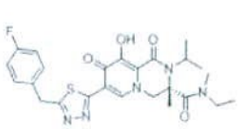
326



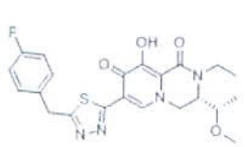
328



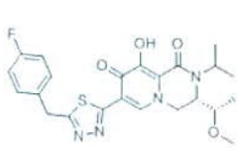
331



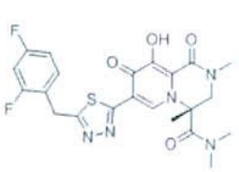
332



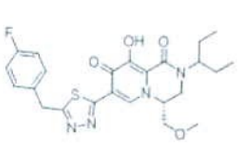
334



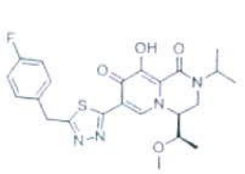
335



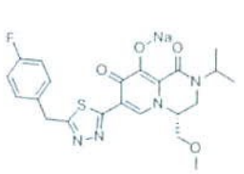
337



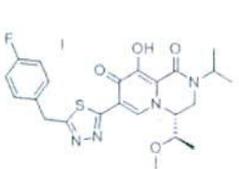
338



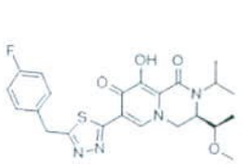
339



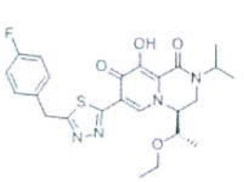
340



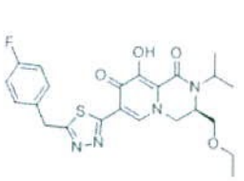
341



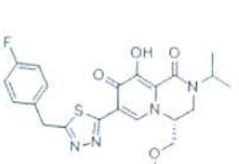
342



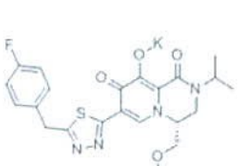
343



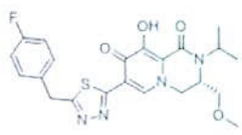
344



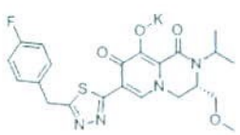
345



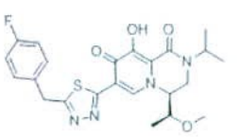
346



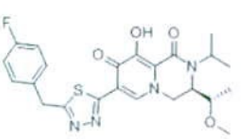
347



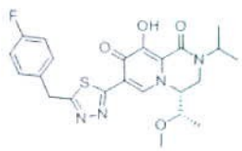
348



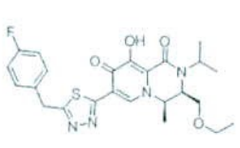
349



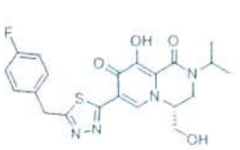
350



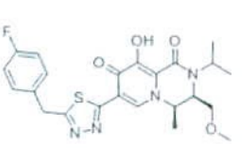
351



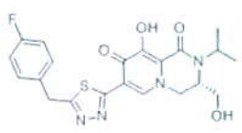
352



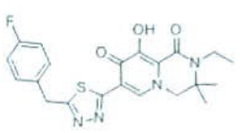
353



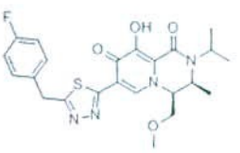
354



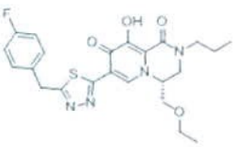
355



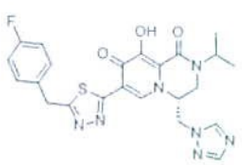
356



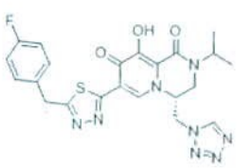
357



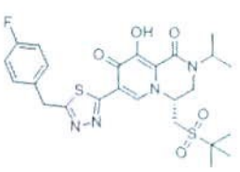
358



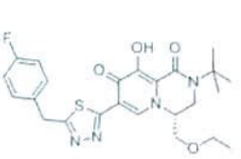
359



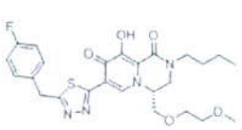
360



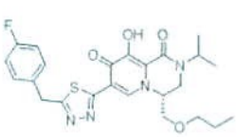
361



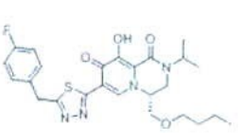
362



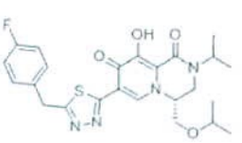
363



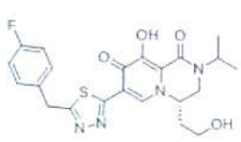
364



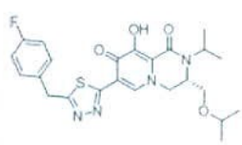
365



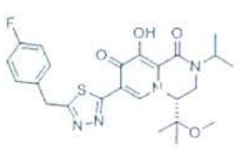
366



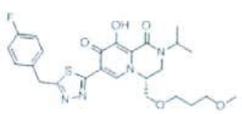
367



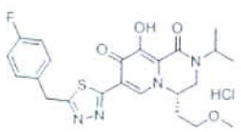
368



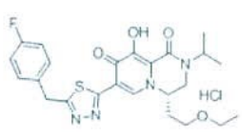
369



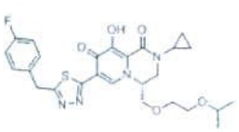
370



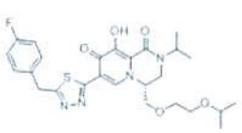
371



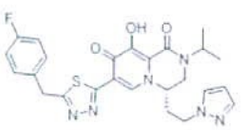
372



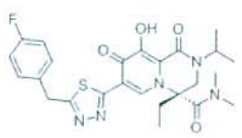
373



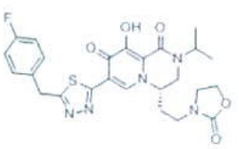
374



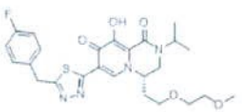
375



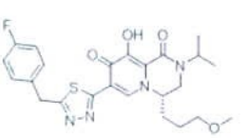
377



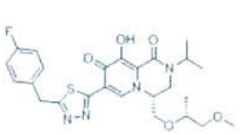
378



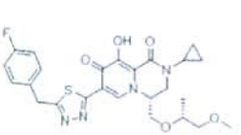
379



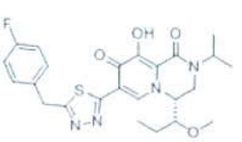
380



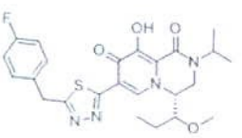
381



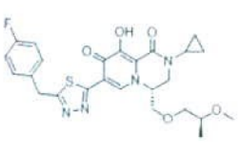
382



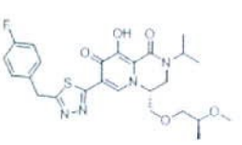
383



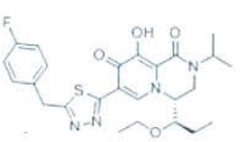
384



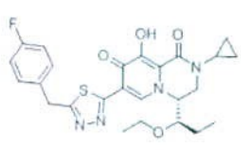
385



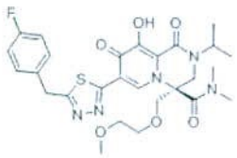
389



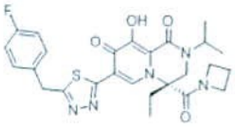
390



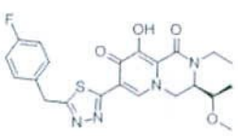
391



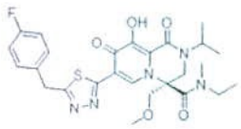
392



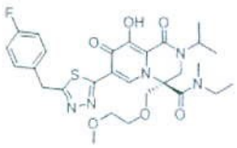
395



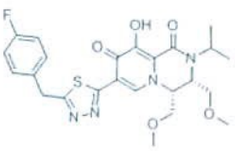
396



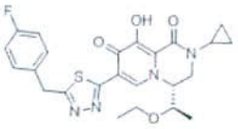
397



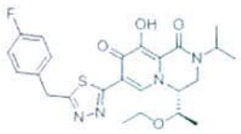
398



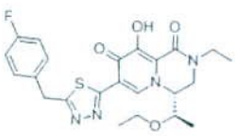
399



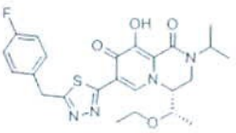
400



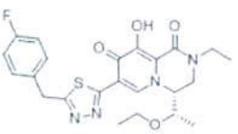
401



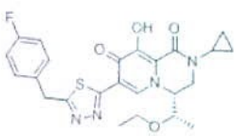
402



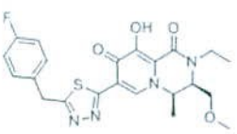
403



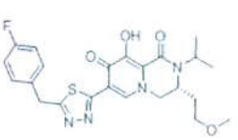
404



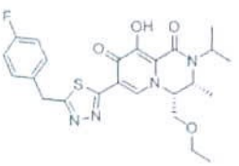
405



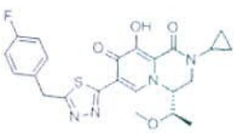
406



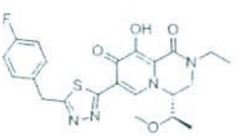
407



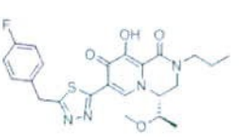
408



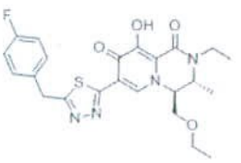
409



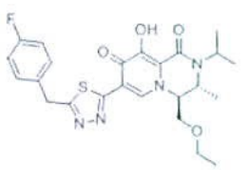
410



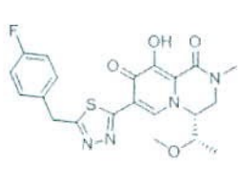
411



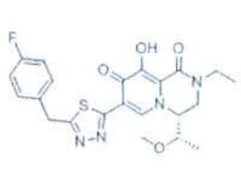
412



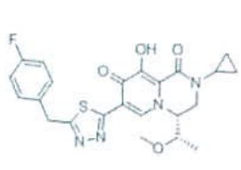
413



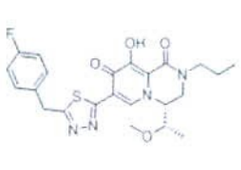
414



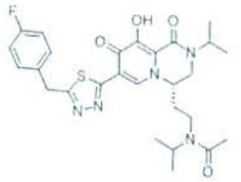
415



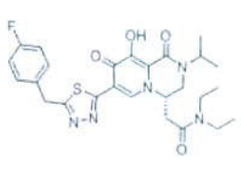
416



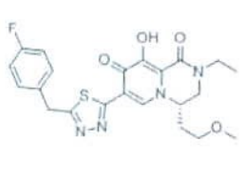
417



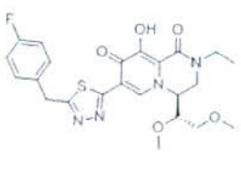
418



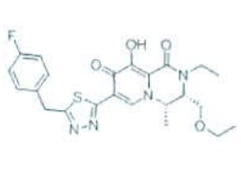
419



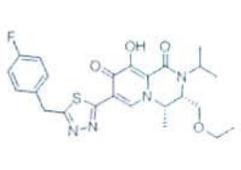
420



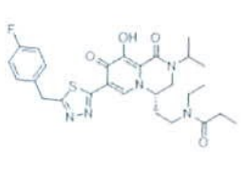
421



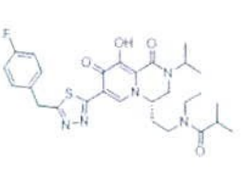
422



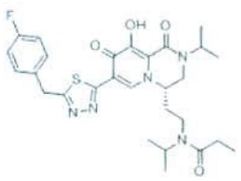
423



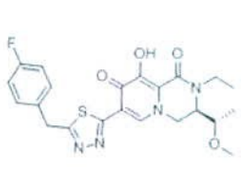
424



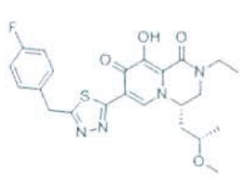
425



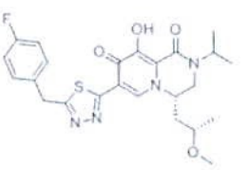
426



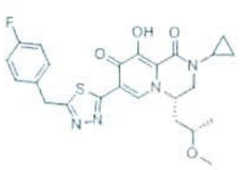
427



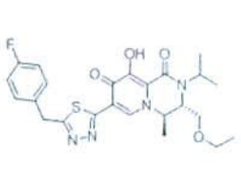
428



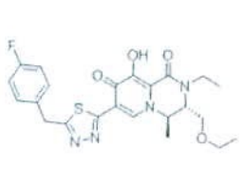
429



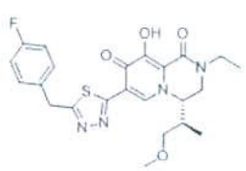
430



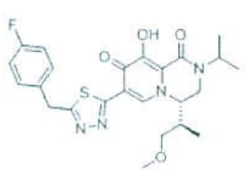
431



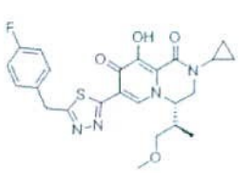
434



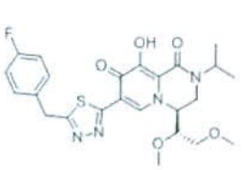
435



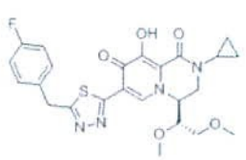
436



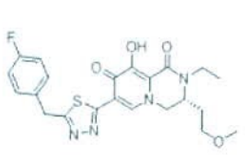
437



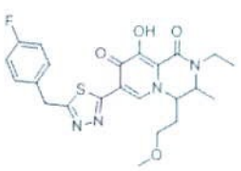
438



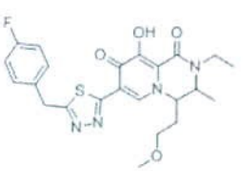
439



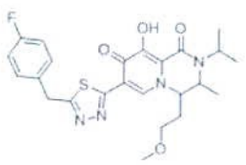
440



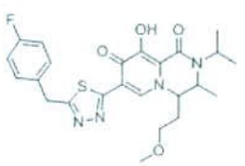
441



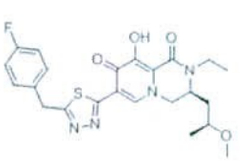
442



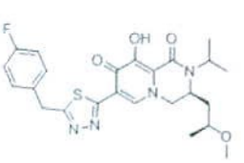
443



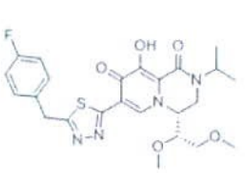
444



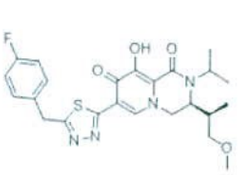
445



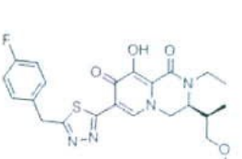
446



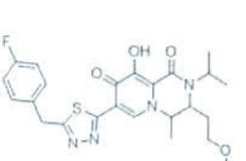
447



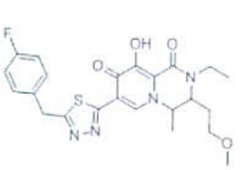
448



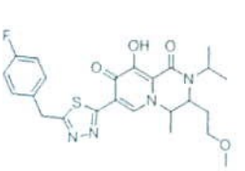
449



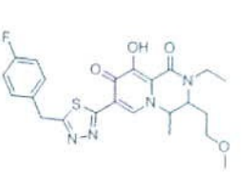
450



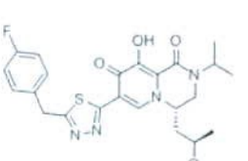
451



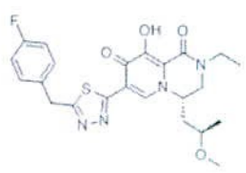
452



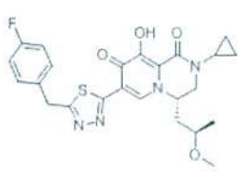
453



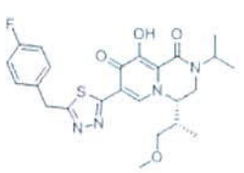
454



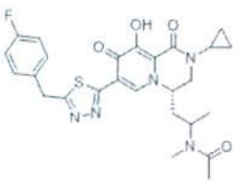
455



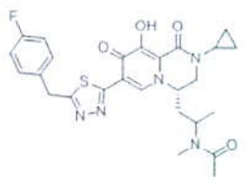
457



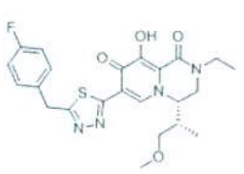
459



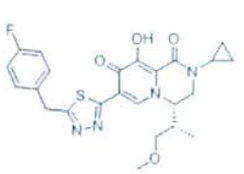
460



464



465



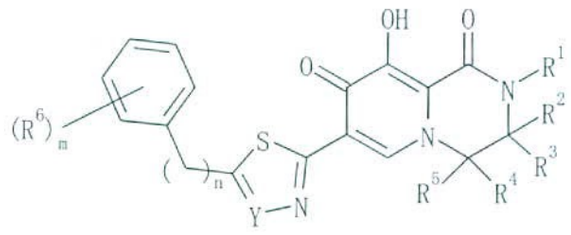
y

O una sal o un solvatofarmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se provee un nuevo derivado de 1,3,4,8–tetrahidro–2H–pirido[1,2–a]pirazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, que es útil como un agente anti–VIH; la presente invención provee un compuesto representado por la siguiente fórmula [I]



[I]

en donde cada símbolo es como se define en la especificación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Solicitante: Japan Tobacco Inc.

<120> Título de la invención: 1,3,4,8–TETRAHIDRO–2H–PIRIDO[1,2–a]PIRAZINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DEL VIH

<130> Referencia de expediente: 091655

<150> Número de solicitud anterior: JP 2010-043567

<151> Fecha de presentación de solicitud anterior: 26–02–2010

<150> Número de solicitud anterior: US 61/339729

<151> Fecha de presentación de solicitud anterior: 09-03-2010

<160> Número de SEQ ID NOs: 4

<170> Software: PatentIn versión 3.5

<210> SEQ ID NO.: 1

<211> Longitud: 32

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena más donante para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 1

accctttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> SEQ ID NO.: 2

<211> Longitud: 31

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena menos Donante para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> SEQ ID NO.: 3

<211> Longitud: 20

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena más blanco para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> SEQ ID NO.: 4

<211> Longitud: 20

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena menos blanco para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 4

agtgaattag cccttggtca 20

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Solicitante: Japan Tobacco Inc.

<120> Título de la invención: 1,3,4,8–TETRAHIDRO–2H–PIRIDO[1,2–a]PIRAZINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DEL VIH

<130> Referencia de expediente: 091655

<150> Número de solicitud anterior: JP 2010-043567

<151> Fecha de presentación de solicitud anterior: 26–02–2010

<150> Número de solicitud anterior: US 61/339729

<151> Fecha de presentación de solicitud anterior: 09-03-2010

<160> Número de SEQ ID NOs: 4

<170> Software: PatentIn versión 3.5

<210> SEQ ID NO.: 1

<211> Longitud: 32

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena más donante para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 1

accctttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> SEQ ID NO.: 2

<211> Longitud: 31

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena menos Donante para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> SEQ ID NO.: 3

<211> Longitud: 20

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena más blanco para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> SEQ ID NO.: 4

<211> Longitud: 20

<212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Secuencia artificial

<220> Característica:

<223> Otra información: Cadena menos blanco para la determinación de la actividad de la VIH integrasa

<400> Secuencia: 4

agtgaattag cccttggtca 20